

PCT/JP 99/05754

19.10.99

日本国特許庁

PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

REC'D 03 DEC 1999

WIPO PCT

087807647

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日

Date of Application:

1998年10月20日

出願番号

Application Number:

平成10年特許願第298941号

出願人

Applicant(s):

武田薬品工業株式会社

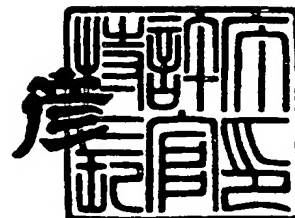
## PRIORITY DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

1999年11月19日

特許庁長官  
Commissioner,  
Patent Office

近藤隆彦



出証番号 出証特平11-3079400

【書類名】 特許願

【整理番号】 A98201

【提出日】 平成10年10月20日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 C07D243/12

【発明の名称】 縮合環化合物、その製造法及び剤

【請求項の数】 7

【発明者】

    【住所又は居所】 奈良県奈良市あやめ池南1丁目7番10-509号

    【氏名】 大井 悟

【発明者】

    【住所又は居所】 茨城県つくば市大字谷田部1077番地50

    【氏名】 鈴木 伸宏

【発明者】

    【住所又は居所】 兵庫県川辺郡猪名川町つつじが丘1丁目2番4号

    【氏名】 松本 孝浩

【特許出願人】

    【識別番号】 000002934

    【氏名又は名称】 武田薬品工業株式会社

    【代表者】 武田 國男

【代理人】

    【識別番号】 100073955

    【弁理士】

    【氏名又は名称】 朝日奈 忠夫

【選任した代理人】

    【識別番号】 100110456

    【弁理士】

    【氏名又は名称】 内山 務

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 005142

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9000053

【包括委任状番号】 9721047

【プルーフの要否】 要

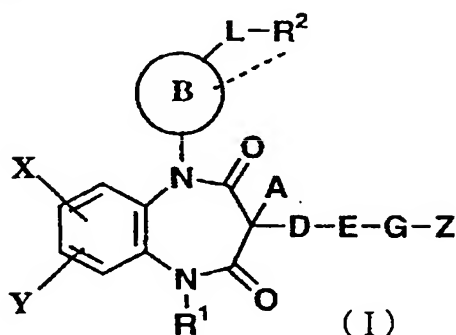
【書類名】 明細書

【発明の名称】 縮合環化合物、その製造法及び剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式

【化 1】



[式中、B 環は置換基を有していてもよい環状炭化水素基を、Z は水素原子または置換基を有していてもよい環状基を、 $R^1$  は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基またはアシル基を、 $R^2$  は置換されていてもよいアミノ基を、D は結合手または 2 価の基を、E は結合手、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CON}(R^a)-$ 、 $-\text{COO}-$ 、 $-\text{N}(R^a)\text{CON}(R^b)-$ 、 $-\text{N}(R^a)\text{COO}-$ 、 $-\text{N}(R^a)\text{SO}_2-$ 、 $-\text{N}(R^a)-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$  または  $-\text{SO}_2-(R^a)$ 、 $R^b$  は独立して水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す) を、G は結合手または 2 価の基を、L は結合手または 2 価の基を、A は水素原子または置換基を、X および Y は水素原子または独立した置換基をそれぞれ示し、……は  $R^2$  と B 環上の原子とで環を形成していてもよいことを示す。] で表される化合物またはその塩。

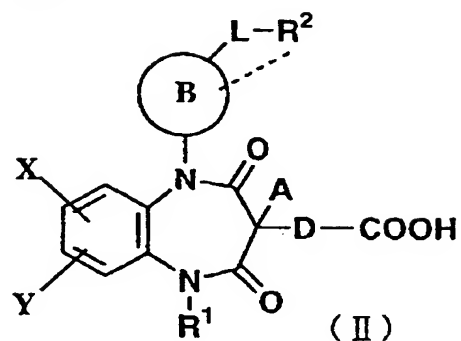
【請求項 2】 G が置換基を有していてもよい 2 価の炭化水素基を示し、かつ B 環が  $R^2$  と環を形成しない請求項 1 記載の化合物またはその塩。

【請求項 3】 A が水素原子、B 環がベンゼン環、Z がハロゲンで置換されたフェニル基及び  $R^1$  が (1) ヒドロキシ、(2) フェニルまたは (3)  $\text{C}_{1-6}$  アルキル-カルボニルまたは  $\text{C}_{1-6}$  アルキル-スルホニルで置換されていてもよいアミノ基で置換されていてもよい  $\text{C}_{1-6}$  アルキルまたは  $\text{C}_{7-14}$  アラルキル基である請求項 1 記載の化合物またはその塩。



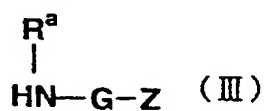
【請求項 4】 一般式

【化 2】



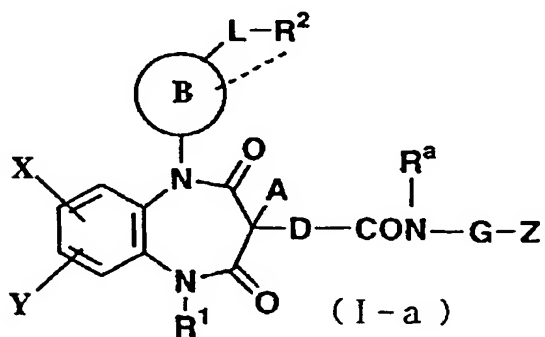
〔式中の記号は請求項 1 記載と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩と一般式

【化 3】



〔式中の記号は請求項 1 記載と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする一般式

【化 4】



〔式中の記号は請求項 1 記載と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩の製造法。

【請求項 5】請求項 1 記載の化合物を含有することを特徴とする医薬。

【請求項 6】ソマトスタチン受容体作動薬である請求項 5 記載の医薬。

【請求項 7】糖尿病、肥満、糖尿病合併症または難治性下痢の予防または治療剤である請求項 5 記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、ソマトスタチン受容体作動作用を有する新規な、縮合環化合物その製造法及びそれを含有することを特徴とする医薬に関する。

【0002】

【従来の技術】

ソマトスタチンは、ヒツジ視床下部組織から成長ホルモン分泌抑制作用を有する 14 個のアミノ酸からなるペプチド (SST-14) として単離された。現在では 28 個のアミノ酸からなるソマトスタチン (SST-28) も単離同定されている。このソマトスタチンは、単に視床下部だけでなく、例えば大脳、大脳辺縁系、脊髄、迷走神経、自律神経節、消化管粘膜、膵臓ランゲルハンス氏島等に広汎に分布する脳・腸管ペプチドであり、例えば成長ホルモン、甲状腺刺激ホルモン、ガストリン、インシュリン、グルカゴン等の下垂体・消化管ホルモンの分泌を抑制する。また、胃酸分泌、膵臓の外分泌、消化管の運動・血流も抑制する。

ソマトスタチンの受容体としては、現在までに 1 型ないし 5 型 (SSTR1、SSTR2、SSTR3、SSTR4、SSTR5) が知られており、これらは中枢及び末梢の各部位において、それぞれ異なった発現を示すことが認められている。

[1. ライフサイエンス (Life Sciences)、第 57 巻、13 号、1249 頁 (1995 年)]。

2. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, Vol.80, No.6  
pp.1789-1793

3. The New England Journal of Medicine, Jan.25, 1996

4. Eur J Clin Pharmacol, 1996, 51, 139-144

5. Exp. Opin. Ther. Patents(1998)8(7):855-870]

現在、臨床的には、特定のホルモン分泌を抑制するペプチド性のソマトスタチン類似体が開発されている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

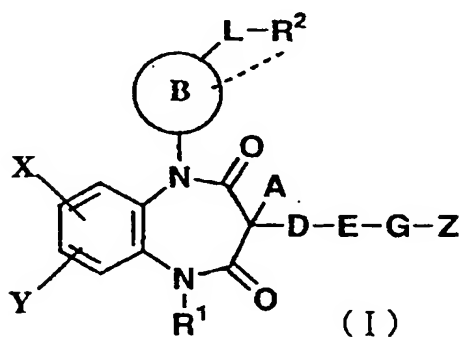
現在、ソマトスタチン受容体作動薬として開発されている化合物は、ペプチド性化合物であって、作用時間、投与方法、特異性、副作用等の点で問題が多い。これらの問題点を解決する意味において、非ペプチド性の化合物で、かつ優れたソマトスタチン受容体作動作用を有する化合物を創製、開発することの意義は非常に大きい。

【0004】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、前記事情に鑑み、種々検討した結果、下記一般式(I)において、環状炭化水素Bに直接または2価の基を介してアミノ基が結合していることに化学構造上の特徴を有する一般式(I)：

【化5】



[式中、B環は置換基を有していてもよい環状炭化水素基を、Zは水素原子または置換基を有していてもよい環状基を、R<sup>1</sup>は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基またはアシル基を、R<sup>2</sup>は置換されていてもよいアミノ基を、Dは結合手または2価の基を、Eは結合手、-CO-, -CON(R<sup>a</sup>)-, -COO-, -N(R<sup>a</sup>)CON(R<sup>b</sup>)-, -N(R<sup>a</sup>)COO-, -N(R<sup>a</sup>)SO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>a</sup>)-, -O-, -S-, -SO-または-SO<sub>2</sub>-(R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>は独立して水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)を、Gは結合手または2価の基を、Lは結合手または2価

の基を、Aは水素原子または置換基を、XおよびYは水素原子または独立した置換基をそれぞれ示し、……は $R^2$ とB環上の原子とで環を形成していてもよいことを示す。]で表される化合物またはその塩を初めて合成し、この化合物がその特異な化学構造に基づいて、優れたソマトスタチン受容体作動作用を有し、かつ低毒性であるなどの、医薬品として優れた性質を有していることを見出し、これらに基づいて本発明を完成するに至った。

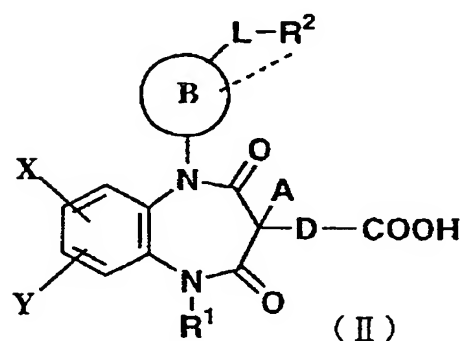
# 【0005】

すなわち、本発明は

- (1) 前記化合物 (I) またはその塩、
- (2) Gが置換基を有していてもよい2価の炭化水素基を示し、かつB環が $R^2$ と環を形成しない前記 (1) 記載の化合物またはその塩、
- (3) Aが水素原子、B環がベンゼン環、Zがハロゲンで置換されたフェニル基及び $R^1$ が(1)ヒドロキシ、(2)フェニルまたは(3) $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルまたは $C_{1-6}$ アルキル-スルホニルで置換されていてもよいアミノ基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルまたは $C_{7-14}$ アラルキル基である前記 (1) 記載の化合物またはその塩、

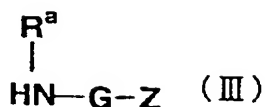
(4) 一般式 (II)

# 【化6】



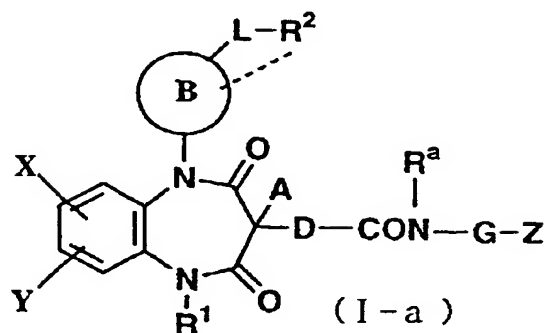
[式中の記号は前記 (1) 記載と同意義を示す。] で表される化合物またはその塩と一般式 (III)

【化 7】



〔式中の記号は前記（1）記載と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする一般式（I-a）

【化 8】



〔式中の記号は前記（1）記載と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩の製造法、

- （5）前記（1）記載の化合物を含有することを特徴とする医薬、
- （6）ソマトスタチン受容体作動薬である前記（5）記載の医薬、
- （7）糖尿病、肥満、糖尿病合併症または難治性下痢の予防または治療剤である前記（5）記載の医薬等に関する。

【0006】

前記式中、B環は置換基を有していてもよい環状炭化水素基を示す。B環としては、例えば置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基が好ましく、特に、置換基を有していてもよいフェニル基が好ましい。

B環で表される環状炭化水素としては、例えば3ないし14個の炭素原子から構成される脂環式炭化水素基または6ないし14個の炭素原子から構成される芳香族炭化水素基等が挙げられる。前記「脂環式炭化水素基」としては、例えばC<sub>3-14</sub>シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等）、C<sub>3-14</sub>シクロアルケニル（例えば、シクロペンテニル、

シクロヘキセニル等)、 $C_{5-14}$ シクロアルカジエニル(例えば、2, 4-シクロペンタジエニル、1, 3-シクロヘキサジエニル等)、インダニル等が挙げられ、中でも6ないし10個の炭素原子で構成されている脂環式炭化水素基が好ましい。前記「芳香族炭化水素基」としては、例えば6ないし14個の炭素原子で構成される芳香族炭化水素(例えば、ベンゼン、ナフタレン、アントラセン、フェナントレン等の $C_{6-14}$ アリール)等が挙げられ、中でも6ないし10個の炭素原子で構成されている芳香族炭化水素基が好ましい。その中でもベンゼンが好ましい。

B環としての環状炭化水素基が有していてもよい置換基及びAの置換基としては、例えばハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、 $C_{1-6}$ アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、sec-ブチル、t-ブチル、イソプロピル等)、ハロゲノ- $C_{1-6}$ アルキル基(例えば、1ないし5個の該「ハロゲン原子」で置換された $C_{1-6}$ アルキル基等；例えばトリフルオロメチル等)、フェニル基、ベンジル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、sec-ブトキシ、t-ブトキシ、イソプロポキシ等)、ハロゲノ- $C_{1-6}$ アルコキシ基(例えば、1ないし5個の該「ハロゲン原子」で置換された $C_{1-6}$ アルコキシ基；トリフルオロメトキシ、クロロプロピルオキシ等)、フェノキシ基、 $C_{7-14}$ アラルキルオキシ基(例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ、フェニルプロピルオキシ等)、ホルミルオキシ基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ基(例えば、アセチルオキシ等)、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基(例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、t-ブチルチオ、イソプロピルチオ等)、ハロゲノ- $C_{1-6}$ アルキルチオ基(例えば、1ないし5個の該「ハロゲン原子」で置換された $C_{1-6}$ アルキルチオ基；例えば、トリフルオロメチルチオ等)、ヒドロキシ基、メルカプト基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、ホルミル基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基(例えば、アセチル、プロピオニル等)、ベンゾイル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル等)、フェノキシカルボニル基、アミノ基、モノ-またはジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ

、ジエチルアミノ等)、ホルミルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ基(例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ等)、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル基(例えば、N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N, N-ジメチルカルバモイル、N, N-ジエチルカルバモイル等)、モノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルキル-チオカルバモイル基(例えば、N-メチルチオカルバモイル、N-エチルチオカルバモイル、N, N-ジメチルチオカルバモイル、N, N-ジエチルチオカルバモイル等)、スルホ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル等)、ベンゾイル- $C_{1-6}$ アルコキシ基(例えば、ベンゾイルメチルオキシ等)、ヒドロキシ- $C_{1-6}$ アルコキシ基(例えば、ヒドロキシエチルオキシ等)、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル- $C_{1-6}$ アルコキシ基(例えば、メトキシカルボニルメチルオキシ等)、 $C_{3-14}$ シクロアルキル- $C_{1-6}$ アルコキシ基(例えば、シクロヘキシルメチルオキシ等)、イミダゾール-1-イル- $C_{1-6}$ アルコキシ基(例えば、イミダゾール-1-イルプロピルオキシ等)、 $C_{7-14}$ アラルキルオキシ-カルボニル- $C_{1-6}$ アルコキシ基(例えば、ベンジルオキシカルボニルメチルオキシ等)、ヒドロキシフェニル- $C_{1-6}$ アルコキシ基(例えば、[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピル]オキシ等)、 $C_{7-14}$ アラルキルオキシ-カルボニル基(例えば、ベンジルオキシカルボニル等)、モノまたはジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ- $C_{1-6}$ アルコキシ(例えば、メチルアミノメトキシ、エチルアミノエトキシ、ジメチルアミノメトキシ等)、モノまたはジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ-カルボニルオキシ(例えば、メチルアミノカルボニルオキシ、エチルアミノカルボニルオキシ、ジメチルアミノカルボニルオキシ等)等が挙げられる。この環状炭化水素基及びAは、これらの置換基から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい。

#### 【0007】

とりわけB環としては、それぞれ置換基を有していてもよいベンゼン環またはシクロアルカン等が好ましく、中でも $C_{1-6}$ アルコキシ(好ましくはメトキシ等)で置換されていてもよいベンゼン環またはシクロヘキサン環等がさらに好ましく、無置換のベンゼン環またはシクロヘキサン環が最も好ましい。また $R^2$ とB

環上の原子とで環を形成していてもよく、B環は例えば、Lが結合しているB環を形成している原子に隣接したB環を形成している原子が、 $R^2$ で示されるアミノ基またはアミノ基の置換基と結合することによって、置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい。また、このような含窒素複素環を形成している場合、 $R^2$ のアミノ基の窒素原子はB環を形成している原子と直接結合していても、スペーサーを介して結合していてもよい。このスペーサーは $R^2$ のアミノ基の置換基の一部または全部を意味する。

B環と共に形成される「置換基を有していてもよい含窒素複素環」としては、例えば、ベンゼン環及び窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を有する5または6員の単環式非芳香族複素環が縮合して形成される2環式非芳香族縮合含窒素複素環等が挙げられ、具体的には、例えばテトラヒドロイソキノリン（例えば1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン）、テトラヒドロキノリン（例えば1,2,3,4-テトラヒドロキノリン）、イソインドリン、インドリン、2,3-ジヒドロベンゾチアゾール、2,3-ジヒドロベンゾオキサゾール、3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン、3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン、1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン、2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-ベンゾオキサゼピン等が用いられ、中でもテトラヒドロイソキノリンまたはイソインドリンが好ましい。

B環と共に形成される「置換基を有していてもよい含窒素複素環」が有していてもよい置換基としては、例えばB環における前記「環状炭化水素」が有していてもよい置換基と同様のもの等が挙げられる。この「置換基を有していてもよい含窒素複素環」はこれらの置換基から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい。

#### 【0008】

前記式中、Zは置換基を有していてもよい環状基を示す。Zで表される「環状基」としては、例えば環状炭化水素基、複素環基等が挙げられる。Zとしては、例えば置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい芳香族複素環基等が好ましく、特に置換基を有していてもよいフェニル基等が好ましい。



Zの「環状炭化水素基」としては、例えば3ないし14個の炭素原子から構成される脂環式炭化水素基または6ないし14個の炭素原子から構成される芳香族炭化水素基等が挙げられる。該「脂環式炭化水素基」としては、例えば $C_{3-14}$ シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等）、 $C_{3-14}$ シクロアルケニル（例えば、シクロペンテニル、シクロヘキセニル等）、 $C_{5-14}$ シクロアルカジエニル（例えば、2, 4-シクロペンタジエニル、1, 3-シクロヘキサジエニル等）、インダニル等が挙げられ、中でも、6ないし10個の炭素原子を有する脂環式炭化水素基が好ましい。該「芳香族炭化水素基」としては、例えば $C_{6-14}$ アリール（例えば、フェニル、ナフチル、アントラニル、フェナントリル等）等が挙げられ、中でも、6ないし10個の炭素原子を有する芳香族炭化水素基が好ましい。

Zの「複素環基」としては、例えば単環式複素環基、多環式縮合複素環基等が挙げられる。該「単環式複素環基」としては、例えば炭素原子以外に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を有する5または6員の単環式複素環基等が挙げられ、具体的には、例えば単環式芳香族複素環基（例えば、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、フラザニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、トリアジニル等）、単環式非芳香族複素環基（例えば、オキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピペリジル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル等）等が用いられる。前記「多環式縮合複素環基」としては、例えばベンゼン環及び前記「単環式芳香族複素環」の2または3個が縮合して形成される2または3環式芳香族縮合複素環基及びこれらの部分還元体等が挙げられ、具体的には、多環式芳香族縮合複素環基（例えば、ベンゾフリル、イソベンゾフリル、ベンゾ[b]チエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1,

2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、1, 2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 $\alpha$ -カルボリニル、 $\beta$ -カルボリニル、 $\gamma$ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、ピロロ[1, 2-b]ピリダジニル、ピラゾロ[1, 5-a]ピリジル、イミダゾ[1, 2-a]ピリジル、イミダゾ[1, 5-a]ピリジル、イミダゾ[1, 2-a]ピリダジニル、イミダゾ[1, 2-a]ピリミジニル、1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-a]ピリジル、1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジニル等)、多環式非芳香族縮合複素環(例えば、イソクロマニル、クロマニル、インドリル、イソインドリル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル等)等が用いられる。

## 【0009】

Zで表される環状基が有していてもよい置換基としては、例えば前記B環における該「環状炭化水素」等が有していてもよい置換基と同様のもの等の他、オキソ基、チオキソ基等が挙げられる。Zの「環状基」は、これらの置換基から選ばれる1ないし5個の置換基を有していてもよい。

Zとしては、ハロゲン、ホルミル、ハロゲノ- $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル、オキソ及びピロリジニルから選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ アリアル基(好ましくはフェニル等)、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基、ピペリジル基、チエニル基、フリル基、ピリジル基、チアゾリル基、インドリル基等が好ましく、中でもハロゲン(好ましくはフッ素等)で置換されたフェニル基等が好ましい。

Zで示される環状基における置換基の置換位置としては、Zがフェニル基の場合にはオルト位が好ましく、置換基数は1個が好ましい。

## 【0010】

前記式中、Dは結合手または2価の基を示し、2価の基としては、例えば置換

基を有していてもよく、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-N(R^a)-$ を介していてもよい。中でも、置換基を有していてもよい2価の炭化水素基が好ましい。

Dで表される2価の基としては、例えば、炭素数1ないし10個の直鎖状の2価の炭化水素基等が用いられ、具体的には、例えば $C_{1-10}$ アルキレン基（例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ペプタメチレン、オクタメチレン等）等が挙げられ、特に $C_{1-6}$ アルキレン基（例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン等）が挙げられる。前記「2価の基」は、その任意の位置に、例えば $C_{3-6}$ シクロアルキレン（例えば、1,4-シクロヘキシレン等）、フェニレン（例えば1,4-フェニレン、1,2-フェニレン等）等を含んでいてもよい。

Dで表される2価の基が有していてもよい置換基としては、例えば $C_{1-6}$ アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル等）、ハロゲン- $C_{1-6}$ アルキル基（例えば、1ないし5個の該「ハロゲン原子」で置換された $C_{1-6}$ アルキル基；例えばトリフルオロメチル等）、フェニル基、ベンジル基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいヒドロキシ基、置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいチオカルバモイル基が挙げられる。前記「2価の基」は、これらの置換基を1ないし3個有していてもよい。

とりわけDは、 $C_{1-6}$ アルキレン基（例えば、メチレン、エチレン、プロピレン等、好ましくはメチレン等）等が好ましい。

#### 【0011】

前記式中、Gは結合手または2価の基を示す。Gで表される「2価の基」としては、例えばDで表される前記「2価の基」と同様のもの等が用いられる。

Gは、例えば結合手、またはフェニレンを含有していてもよく、フェニルで置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基等が好ましく、例えば $C_{1-6}$ アルキレン基（例えば、メチレン、エチレン、プロピレン等）等が汎用される。ここで、Gで示される $C_{1-6}$ アルキレン基は $C_{1-6}$ アルキレン基とEまたはZとの間にフェニレンを介していてもよいし、 $C_{1-6}$ アルキレン基内にフェニレンを有していてもよい。

前記式中、 $R^1$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基またはアシル基を示す。 $R^1$ としては、置換基を有していてもよい炭化水素基またはアシル基が好ましい。

【0012】

$R^1$ で表される炭化水素基としては、例えば脂肪族炭化水素基、脂環式炭化水素基、アリール基、アラルキル基等が挙げられ、特に脂肪族炭化水素基等が好ましい。

$R^1$ の脂肪族炭化水素基としては、炭素数1ないし10個の脂肪族炭化水素基（例えば、 $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{2-10}$ アルケニル基、 $C_{2-10}$ アルキニル基等）等が挙げられる。該「 $C_{1-10}$ アルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-メチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルプロピル、2-エチルブチル、ヘプチル等が挙げられ、好ましくは、例えば $C_{3-5}$ アルキル基（例えば、プロピル、イソプロピル、イソブチル、ネオペンチル等）等が挙げられ、特にイソブチル、ネオペンチル等が好ましい。前記「 $C_{2-10}$ アルケニル基」としては、例えばビニル、アリル、イソプロペニル、2-メチルアリル、1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-エチル-1-ブテニル、2-メチル-1-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル等が挙げられ、特に $C_{2-6}$ アルケニル基（例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、2-メチルアリル、2-メチル-1-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、3-メチル-2-ブテニル等）等が好ましい。前記「 $C_{2-10}$ アルキニル基」としては、例えばエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル等が挙げられ、

特に $C_{2-6}$ アルキニル基（例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル等）等が好ましい。

【0013】

$R^1$ の脂環式炭化水素基としては、例えば炭素数3ないし10個の脂環式炭化水素基（例えば、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{3-10}$ シクロアルケニル基、 $C_{5-10}$ シクロアルカジエニル基等）等が挙げられる。該「 $C_{3-10}$ シクロアルキル基」としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル等）等が挙げられる。該「 $C_{3-10}$ シクロアルケニル基」としては、例えば1-シクロブテン-1-イル、1-シクロペンテン-1-イル、2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル等が挙げられる。該「 $C_{5-10}$ シクロアルカジエニル基」としては、例えば2,4-シクロペンタジエン-1-イル、2,5-シクロヘキサジエン-1-イル等が挙げられる。

$R^1$ のアリール基としては、例えば $C_{6-14}$ アリール基（例えば、フェニル、ナフィチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル等）等が挙げられる。  
 $R^1$ のアラルキル基としては、例えば $C_{7-14}$ アラルキル基（例えば、ベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、2-ナフチルメチル等）等が挙げられる。

$R^1$ の炭化水素基が有していてもよい置換基としては、例えばハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、イミノ基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいヒドロキシ基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいチオカルバモイル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい複素環基等が挙げられる。また、該「炭化水素基」の中で、芳香族環を含む基に関しては、前記の置換基に加えて、さらにアルキル基、ハロゲノアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基を有していてもよい。これらの置換基は、前記「炭化水素基」上に1ないし5個（好ましくは、1ないし3個）置換されていてよい。

$R^1$ の「炭化水素基」の置換基である該「ハロゲン原子」としては、例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等が挙げられる。

## 【0014】

$R^1$ の「炭化水素基」、D及びGの置換基である該「置換基を有していてもよいアミノ基」としては、例えば(1)(i)1ないし5個の該「ハロゲン原子」で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、トリフルオロメチル等)、フェニル基、ベンジル基、(ii)ホルミル基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基(例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル等)、ベンゾイル基、(iii) $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、sec-プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル等)、 $C_{7-14}$ アラルキルオキシ-カルボニル基(例えば、ベンジルオキシカルボニル等)、(iv)スルホ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、sec-プロピルスルホニル、ブチルスルホニル、t-ブチルスルホニル等)及び(v) $C_{1-6}$ アルキルアミノ-カルボニル基(例えば、メチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、プロピルアミノカルボニル、ブチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル等)等から選ばれる1または2個の置換基を有していてもよいアミノ基、及び(2)ピロリジニル基、ピペリジル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、4-メチルピペリジル基、4-フェニルピペリジル基等が挙げられる。

## 【0015】

$R^1$ の「炭化水素基」、D及びGの置換基である該「置換基を有していてもよいヒドロキシ基」が有していてもよい置換基としては、例えば(i)置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、(ii)置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール基、(iii)置換基を有していてもよい $C_{7-14}$ アラルキル基及び(iv)アシル基等が挙げられる。該「置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基」の「 $C_{1-6}$ アルキル基」としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ペンチル等が挙げられる。該「 $C_{1-6}$ アルキル基」は、例えばハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、ヒドロキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキ

シ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ等）、ホルミル基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基（例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル等）、カルボキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、sec-プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル等）、アミノ基、モノ-またはジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等）、ピロリジル基、ピペリジル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、4-メチルピペリジル基、4-フェニルピペリジル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノ-またはジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル基（例えば、N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N, N-ジメチルカルバモイル、N, N-ジエチルカルバモイル等）、モノ-またはジ- $C_{1-6}$ アルキル-チオカルバモイル基（例えば、N-メチルチオカルバモイル、N-エチルチオカルバモイル、N, N-ジメチルチオカルバモイル、N, N-ジエチルチオカルバモイル等）、フェノキシ基、モノ-またはジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイルオキシ基（例えば、N-メチルカルバモイルオキシ、N-エチルカルバモイルオキシ、N, N-ジメチルカルバモイルオキシ、N, N-ジエチルカルバモイルオキシ等）、モノ-またはジ- $C_{1-6}$ アルキル-チオカルバモイルオキシ基（例えば、N-メチルチオカルバモイルオキシ、N-エチルチオカルバモイルオキシ、N, N-ジメチルチオカルバモイルオキシ、N, N-ジエチルチオカルバモイルオキシ等）、ホルミルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ基（例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ等）、ホルミルオキシ基及び $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ基（例えば、アセトキシ等）等から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい。前記「置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール基」の「 $C_{6-10}$ アリール基」としては、例えばフェニル、ナフチル等が挙げられる。該「 $C_{6-10}$ アリール基」は、例えば前記「 $C_{1-6}$ アルキル基」が有していてもよい置換基に加え、 $C_{1-6}$ アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル等）及びハロゲン- $C_{1-6}$ アルキル基（例えば、トリフルオロメチル等の 1 ないし 5 個の該「ハロゲン原子」で置換された $C_{1-6}$ アルキル基等）等から選ばれる 1 ないし 5 個の置換基を有していてもよい。

前記「置換基を有していてもよい $C_{7-14}$ アラルキル基」の「 $C_{7-14}$ アラルキル基」としては、例えばベンジル、フェネチル等が挙げられる。該「 $C_{7-14}$ アラルキル基」が有していてもよい置換基としては、該「 $C_{6-10}$ アリアル基」が有していてもよい置換基と同様のもの等が挙げられ、その置換基数は1ないし5個である。該「アシル基」としては、例えばホルミル基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基（例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、 $t$ -ブチルカルボニル等）、ベンゾイル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、 $sec$ -プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、 $t$ -ブトキシカルボニル等）、ベンジロキシカルボニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、 $sec$ -プロピルスルホニル、ブチルスルホニル、 $t$ -ブチルスルホニル等）、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノ-またはジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル基（例えば、 $N$ -メチルカルバモイル、 $N$ -エチルカルバモイル、 $N$ ， $N$ -ジメチルカルバモイル、 $N$ ， $N$ -ジエチルカルバモイル等）、モノ-またはジ- $C_{1-6}$ アルキル-チオカルバモイル基（例えば、 $N$ -メチルチオカルバモイル、 $N$ -エチルチオカルバモイル、 $N$ ， $N$ -ジメチルチオカルバモイル、 $N$ ， $N$ -ジエチルチオカルバモイル等）等が挙げられ、これらはさらに、例えばハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、ヒドロキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ等）、ホルミル基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基（例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル等）、カルボキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、 $sec$ -プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル等）、アミノ基、モノ-またはジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等）、ピロリジニル基、ピペリジル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、4-メチルピペリジル基、4-フェニルピペリジル基、4-ベンジロキシカルボニルピペリジル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノ-またはジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル基（例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバ



モイル等)、モノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルキルチオカルバモイル基(例えば、メチルチオカルバモイル、エチルチオカルバモイル、ジメチルチオカルバモイル、ジエチルチオカルバモイル等)、フェノキシ基、モノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイルオキシ基(例えば、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシ等)、モノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルキルチオカルバモイルオキシ基(例えば、メチルチオカルバモイルオキシ、エチルチオカルバモイルオキシ、ジメチルチオカルバモイルオキシ、ジエチルチオカルバモイルオキシ等)、ホルミルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニルアミノ基(例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ等)、ホルミルオキシ基及び $C_{1-6}$ アルキルカルボニルオキシ基(例えば、アセトキシ等)等から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい。

## 【0016】

$R^1$ の「炭化水素基」の置換基である前記「エステル化されていてもよいカルボキシル基」が有していてもよい置換基としては、例えば $C_{1-6}$ アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*t*-ブチル等)、ベンジル基、モノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等)等が挙げられる。

$R^1$ の「炭化水素基」の置換基である前記「置換基を有していてもよいカルバモイル基」が有していてもよい置換基としては、例えば $C_{1-6}$ アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*t*-ブチル等)、ベンジル基、置換基を有していてもよいフェニル基、置換基を有していてもよい複素環基等が挙げられる。

$R^1$ の「炭化水素基」の置換基である前記「置換基を有していてもよいチオカルバモイル基」が有していてもよい置換基としては、前記「置換基を有していてもよいカルバモイル基」と同様のものが挙げられる。

$R^1$ の「炭化水素基」の置換基である前記「シクロアルキル基」としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等の $C_{3-6}$ シクロアルキル基等が挙げられる。

$R^1$ の「炭化水素基」の置換基である前記「シクロアルケニル基」としては、例えば1-シクロブテン-1-イル、1-シクロペンテン-1-イル、2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル等の $C_{3-6}$ シクロアルケニル基等が挙げられる。

$R^1$ の「炭化水素基」の置換基である前記「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」としては、例えば炭素原子以外に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を有する5または6員の単環式複素環基（例えば、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、フラザニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、トリアジニル、オキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、チオラニル、ピペリジル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル等）、ならびにベンゼン環、前記「5または6員の単環式複素環」が縮合することによって形成される2または3環式縮合複素環基（例えば、ベンゾフリル、イソベンゾフリル、ベンゾ[b]チエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1, 2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、1, 2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 $\alpha$ -カルボリニル、 $\beta$ -カルボリニル、 $\gamma$ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、ピロロ[1, 2-b]ピリダジニル、ピラゾロ[1, 5-a]ピリジル、イミダゾ[1, 2-a]ピリジル、イミダゾ[1, 5-a]ピリジル、イミダゾ[1, 2-a]ピリダジニル、イミダゾ[1, 2-a]ピリミジニル、1, 2, 4

ートリアゾロ [4, 3-a] ピリジル、1, 2, 4-ートリアゾロ [4, 3-b] ピリダジニル、イソクロマニル、クロマニル、インドリニル、イソインドリニル等) 等が挙げられる。該「複素環基」が有していてもよい置換基としては、例えば B 環における該「芳香族炭化水素基」等が有していてもよい置換基と同様のもの等の他、オキシ基及びピロリジニル基等が挙げられる。該「複素環基」は、これらの置換基から選ばれる 1 ないし 5 個の置換基を有していてもよい。

## 【0017】

$R^1$  の「炭化水素基」の置換基である前記「アルキル基」としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル等の  $C_{1-6}$  アルキル基等が挙げられる。

$R^1$  の「炭化水素基」の置換基である前記「ハロゲノアルキル基」としては、1 ないし 5 個のハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）で置換された  $C_{1-6}$  アルキル基（例えば、トリフルオロメチル、トリクロロメチル等）等が挙げられる。

$R^1$  の「炭化水素基」の置換基である前記「置換基を有していてもよいアリアル基」の「アリアル基」としては、例えばフェニル、ナフチル、2-ビフェニル、3-ビフェニル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル等の  $C_{6-14}$  アリアル基等が挙げられる。該「フェニル基」は、例えばハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、 $C_{1-6}$  アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル等）、ハロゲノ- $C_{1-6}$  アルキル基（例えば、1 ないし 5 個の該「ハロゲン原子」で置換された  $C_{1-6}$  アルキル基；例えばトリフルオロメチル等）、 $C_{1-6}$  アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、t-ブトキシ等）、 $C_{7-14}$  アラルキルオキシ基（例えば、ベンジルオキシ等）、ヒドロキシ基、アミノ基、モノ-またはジ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等）、カルボキシ基、 $C_{1-6}$  アルキル-カルボニル基（例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル等）、 $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、sec-プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル等）、ニトロ基及び

シアノ基から選ばれる1ないし5個の置換基を有していてもよい。

【0018】

$R^1$ で表される「置換基を有していてもよい複素環基」としては、前記「炭化水素基」上の置換基として例示された「置換基を有していてもよい複素環基」と同様のもの等が用いられる。

$R^1$ としては、例えば水素原子、(1)ハロゲン、(2)ニトロ、(3) $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルで置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、ベンゾイルオキシカルボニル及び $C_{1-6}$ アルキルスルホニルから選ばれる1または2個の置換基を有していてもよいアミノ、(4)(i)ヒドロキシ、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル、カルボキシルまたは $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニルで置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、(ii)ヒドロキシで置換されていてもよいフェニル、(iii)ベンゾイルまたは(iv)モノ-またはジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ-カルボニルで置換されていてもよいヒドロキシ、(5) $C_{3-6}$ シクロアルキル、(6)ヒドロキシまたはハロゲン- $C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよいフェニルまたは(7)チエニル、フリル、チアゾリル、インドリルまたはベンジルオキシカルボニルピペリジルで置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{6-14}$ アリール基または $C_{7-14}$ アラルキル基等が好ましく、中でもヒドロキシ、フェニルあるいは $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルまたは $C_{1-6}$ アルキルスルホニルで置換されていてもよいアミノでそれぞれ置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{7-14}$ アラルキル基等が好ましい。 $R^1$ で示されるアラルキル基における置換基の置換位置としてはパラ位が好ましい。

前記式中、 $R^2$ は置換されていてもよいアミノ基を示す。該「置換されていてもよいアミノ基」としては、例えば(i)無置換のアミノ基、(ii)置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基及びアシル基から選ばれる1または2個の置換基を有するアミノ基、及び(iii)置換基を有していてもよい含窒素複素環基等が挙げられる。

$R^2$ の「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、 $R^1$ で表される該「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のもの等が用いられる。

$R^2$ の「置換基を有していてもよい複素環基」としては、 $R^1$ で表される該「置

換基を有していてもよい複素環基」と同様のもの等が用いられる。

【0019】

$R^2$ の「アシル基」としては、例えばホルミル基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基（例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル等）、ベンゾイル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、sec-プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル等）、 $C_{7-14}$ アラルキルオキシ-カルボニル基（例えばベンジルオキシカルボニル等）、ピペリジン-4-イルカルボニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、sec-プロピルスルホニル、ブチルスルホニル、t-ブチルスルホニル等）、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノ-またはジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル基（例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル等）、モノ-またはジ- $C_{1-6}$ アルキル-チオカルバモイル基（例えば、メチルチオカルバモイル、エチルチオカルバモイル、ジメチルチオカルバモイル、ジエチルチオカルバモイル等）等が挙げられ、これらはさらに、例えばハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、ヒドロキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ等）、ホルミル基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基（例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル等）、カルボキシル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、sec-プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル等）、アミノ基、モノ-またはジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等）、ピロリジニル基、ピペリジル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、4-メチルピペリジル基、4-フェニルピペリジル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノ-またはジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル基（例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル等）、モノ-またはジ- $C_{1-6}$ アルキル-チオカルバモイル基（例えば、メチルチオカルバモイル、エチルチオカルバモイル、ジメチルチオカルバモイル、ジエチルチオカルバモイル等）

、フェノキシ基、モノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイルオキシ基（例えば、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシ等）、モノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルキル-チオカルバモイルオキシ基（例えば、メチルチオカルバモイルオキシ、エチルチオカルバモイルオキシ、ジメチルチオカルバモイルオキシ、ジエチルチオカルバモイルオキシ等）、ホルミルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ基（例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ等）、ホルミルオキシ基及び $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ基（例えば、アセトキシ等）等から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい。

#### 【0020】

$R^2$ の「置換基を有していてもよい含窒素複素環基」の「含窒素複素環基」としては、例えば結合手を有する窒素原子以外に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を有していてもよい5ないし7員の含窒素複素環基（例えば、1-イミダゾリル、1-ピラゾリル、1-ピロリル、1-ピロリジニル、1-ピペリジル、モルホリニル、チオモルホリニル等）あるいはこの5ないし7員の含窒素複素環基にベンゼン、ピリジン等が縮合した環（例えば、1-ベンズイミダゾリル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル、1-インドリル等）等が挙げられる。

$R^2$ の「含窒素複素環基」が有していてもよい置換基としては、例えばB環における前記「芳香族炭化水素」が有していてもよい置換基と同様のもの等が用いられ好ましくはハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、 $C_{1-6}$ アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、sec-ブチル、t-ブチル、イソプロピル等）、 $C_{1-6}$ アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、sec-ブトキシ、t-ブトキシ、イソプロポキシ等）であり、置換基の数としては1ないし5個である。

$R^2$ としては、例えば無置換のアミノ基、ピペリジル基またはベンジル、アミノまたはフェニルで置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、モノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル、モノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルキル-チオカルバモイ

ル、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル、ピペリジルカルボニル及びハロゲンまたはアミノで置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルカルボニルから選ばれる1または2個の置換基を有していてもよいアミノ基等が好ましく、中でも無置換のアミノ基が好ましい。

## 【0021】

Eは、結合手、 $-CO-$ 、 $-CON(R^a)-$ 、 $-COO-$ 、 $-N(R^a)CON(R^b)-$ 、 $-N(R^a)COO-$ 、 $-N(R^a)SO_2-$ 、 $-N(R^a)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ または $-SO_2-$  ( $R^a$ 及び $R^b$ は独立して水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)を示す。好ましくは、 $-CON(R^a)-$ 、 $-N(R^a)CON(R^b)-$ が用いられ、 $R^a$ 、 $R^b$ は水素原子が好ましい。中でも、 $-CONH-$ が好ましい。

$R^a$ または $R^b$ の「置換基を有していてもよい炭化水素基」は、例えば $R^1$ で表される前記「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のもの等が用いられる。

## 【0022】

前記式中、Lは結合手または2価の基を示す。2価の基としては、例えば置換基を有していてもよい、 $-O-$ または $-S-$ を介していてもよい2価の炭化水素基等が挙げられる。

Lは、例えば置換基を有していてもよい2価の炭化水素基が好ましく、特に置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基が好ましい。

Lの「置換基を有していてもよい2価の炭化水素基」としては、例えばDで表される前記「2価の基」と同様のもの等が用いられる。該「置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基」の「 $C_{1-6}$ アルキレン基」としては、例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン等)等が挙げられる。該「 $C_{1-6}$ アルキレン基」は、例えば1ないし5個の $C_{1-6}$ アルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル等)等を有していてもよい。

Lとしては例えば $-O-$ を介していてもよい、 $C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基等が好ましく、中でも $C_{1-6}$ アルキレン基(好ましくはメチレン等)等が好ましい。

式(I)で表わされる化合物としては、例えばX、Yが独立してハロゲン、ヒ

ドロキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ、ハロゲン- $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{7-14}$ アラルキルオキシ、ベンゾイル- $C_{1-6}$ アルコキシ、ヒドロキシ- $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル- $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{3-14}$ シクロアルキル- $C_{1-6}$ アルコキシ、イミダゾール-1-イル- $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{7-14}$ アラルキルオキシ-カルボニル- $C_{1-6}$ アルコキシまたはヒドロキシフェニル- $C_{1-6}$ アルコキシ；

B環が $C_{1-6}$ アルコキシで置換されていてもよいベンゼン環、 $R^2$ と結合してテトラヒドロイソキノリン環またはイソインドリン環；

Zがハロゲン、ホルミル、ハロゲン- $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル、オキソ及びピロリジニルから選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ アリール基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基、ピペリジル基、チエニル基、フリル基、ピリジル基、チアゾリル基、インドリル基または $C_{1-6}$ アルキル基；

Aが水素原子；

Dが $C_{1-6}$ アルキレン基；

Gが結合手、またはフェニレンを含有していてもよく、かつフェニルで置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基；

$R^1$ が水素原子、(1)ハロゲン、(2)ニトロ、(3) $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルで置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、ベンゾイルオキシカルボニル及び $C_{1-6}$ アルキルスルホニルから選ばれる1または2個の置換基を有していてもよいアミノ、(4)(i)ヒドロキシ、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル、カルボキシまたは $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニルで置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、(ii)ヒドロキシで置換されていてもよいフェニル、(iii)ベンゾイルまたは(iv)モノ-またはジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ-カルボニルで置換されていてもよいヒドロキシ、(5) $C_{3-6}$ シクロアルキル、(6)ヒドロキシまたはハロゲン- $C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよいフェニルまたは(7)チエニル、フリル、チアゾリル、インドリルまたはベンジルオキシカルボニルピペリジルで置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{6-14}$ アリール基または $C_{7-14}$ アラルキル基；

【0023】

$R^2$ が(1)無置換のアミノ基、(2)ピペリジル基または(3)(i)ベンジル、(ii)ア



ミノまたはフェニルで置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、(iii)モノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル、(iv) $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル、(v) $C_{1-6}$ アルキル-スルホニル、(vi)ピペリジルカルボニル及び(vii)ハロゲンまたはアミノで置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルから選ばれる1または2個の置換基を有していてもよいアミノ；

Eが結合手、 $-\text{CON}(\text{R}^a)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{CO}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{CON}(\text{R}^b)-$  ( $\text{R}^a$ 及び $\text{R}^b$ がそれぞれ水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基)；

Lが $-\text{O}-$ を介していてもよく、かつ $C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基である場合が好ましい。

中でも、X、Yが独立してハロゲン、ヒドロキシまたは $C_{1-6}$ アルコキシ；

B環がベンゼン環、 $\text{R}^2$ と結合してテトラヒドロイソキノリン環またはイソインドリン環；

Zがハロゲンで置換されていてもよいフェニル基、Dが $C_{1-6}$ アルキレン基、Gが $C_{1-6}$ アルキレン基；

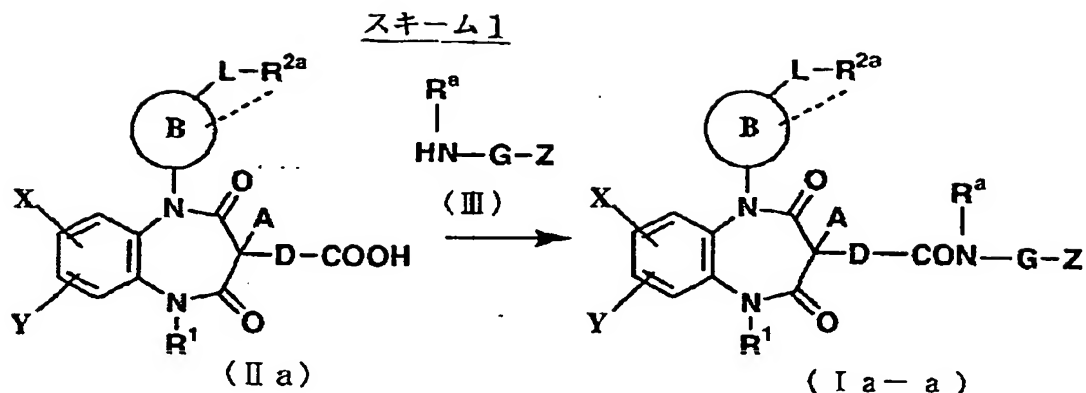
$\text{R}^1$ が(1)ヒドロキシ、(2)フェニルまたは(3) $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルまたは $C_{1-6}$ アルキルスルホニルで置換されていてもよいアミノで置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{7-14}$ アラルキル基；

$\text{R}^2$ が無置換のアミノ基、Eが $-\text{CONH}-$ 、Lが $C_{1-6}$ アルキレン基である場合が好ましい。

#### 【0024】

一般式(I)で表される化合物のうち、一般式(Ia-a)で表される化合物またはその塩は、例えば以下のスキーム1で例示するように、一般式(IIa)で表される化合物またはこれらの塩を製造中間体とし、これらに一般式(III)で表される化合物またはその塩を反応させる方法等で製造することができる。

## 【化 9】



〔スキーム 1 中、 $\text{R}^{2a}$ は前記 $\text{R}^2$ において保護基（例えば、*t*-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、トリチル等）を有する基、その他の記号は前記と同意義を示す。〕

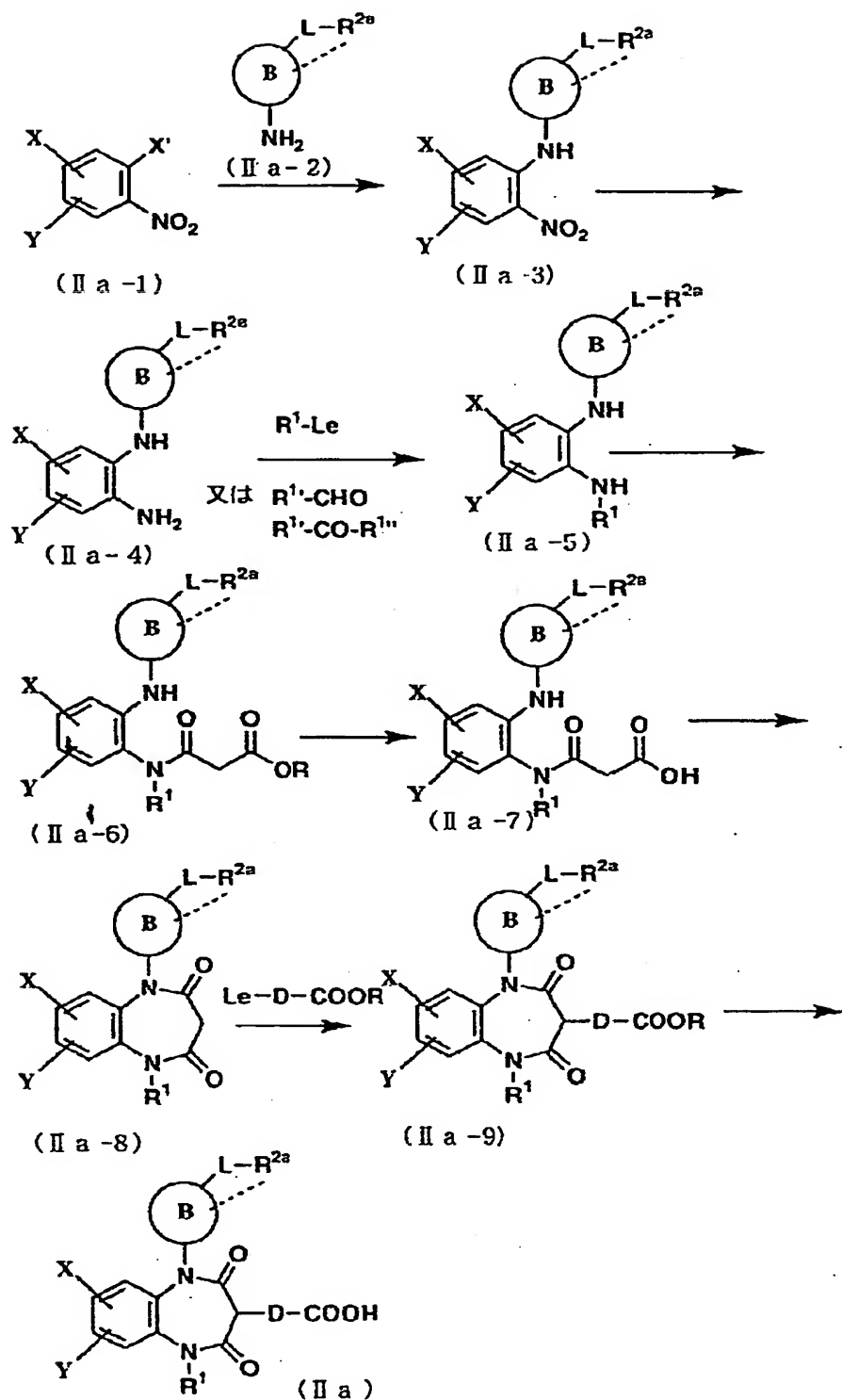
一般式 (I a-a) で表される化合物またはその塩は、一般式 (IIa) で表される化合物またはその塩と、一般式 (III) で表される化合物またはその塩とを溶媒中、必要であれば塩基の存在下、縮合剤を用いることにより製造することができる。用いる溶媒としては、例えばエーテル系溶媒（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、炭化水素系溶媒（例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン等）、ハロゲン系溶媒（例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等）、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド等が挙げられる。用いる塩基としては、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチレンジアミン、テトラメチルエチレンジアミン等が挙げられる。用いる縮合剤としては、例えばペプチド合成に用いられる縮合剤等が挙げられ、具体的には、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、シアノりん酸ジエチル、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド等が用いられる。このとき、一般式 (IIa) で表される化合物またはその塩 1 モルに対し、一般式 (III) で表される化合物またはその塩は、0.5ないし 2 モル当量、好ましくは 1ないし 1.2 モル当量用いられ、縮合剤は 0.5ないし 5 モル当量、好ましくは 1ないし 2 モル当量用いられる。このときの反応温度は、0ないし 100℃、好ましくは 20ないし 50℃であり、反応時間は、0.5ないし 24 時間、好ましくは 1ないし 5 時間である。

【0025】

前記スキーム 1 における一般式 (IIa) で表される化合物またはその塩は、次に示すスキーム 2 の方法によって製造することができる。

【化 10】

スキーム 2



〔スキーム 2 中、Le は脱離基（例えば、塩素、臭素、ヨウ素、メチルスルホニルオキシ、トルエンスルホニルオキシ等）、 $R^1$ 、または  $R^{1'}$  は  $R^1$  で表される置

換基を有していてもよい炭化水素基からメチレン鎖を除いた基、その他の記号は前記と同意義を示す。]

前記スキーム 2 における一般式 (IIa-3) で表される化合物またはその塩は、一般式 (IIa-1) で表される化合物またはその塩と一般式 (IIa-2) で表される化合物を反応させることにより製造することができる。この反応は、例えば無溶媒で、またはエーテル系溶媒（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、ハロゲン系溶媒（例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等）、炭化水素系溶媒（例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン等）、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、エステル系溶媒（酢酸エチル、酢酸メチル等）等の溶媒中、必要により塩基（例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等）の存在下に行うことができる。一般式 (IIa-1) で表される化合物またはその塩 1 モルに対して、一般式 (IIa-2) で表される化合物は 0.5 ないし 5 モル当量、好ましくは 0.8 ないし 2 モル当量用いられる。このときの反応温度は、0℃ないし 200℃、好ましくは 80℃ないし 150℃である。用いられる塩基は一般式 (IIa-2) で表される化合物 1 モルに対し、0.5 ないし 5 モル等量、好ましくは 1 ないし 1.5 モル等量である。反応時間は 0.5 ないし 24 時間である。

前記スキーム 2 における一般式 (IIa-3) で表される化合物またはその塩から一般式 (IIa-4) で表される化合物またはその塩への反応は、例えばエーテル系溶媒（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、炭化水素系溶媒（例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン等）、アルコール系溶媒（例えば、メタノール、エタノール、プロパノール等）、アセトン、ジメチルホルムアミド等の溶媒中、水素およびパラジウム系触媒（例えば、金属パラジウム、炭素担持パラジウム等）、ラネーニッケル、白金等の金属触媒を用いる接触還元、または塩化鉄、塩化錫等の金属または金属塩を用いる還元反応により製造することができる。水素圧は 1 ないし 100 気圧、好ましくは 1 ないし 10 気圧、反応温度は 0 ないし 200℃、好ましくは 10 ないし 50℃である。

【0026】

前記スキーム2における一般式(IIa-4)で表される化合物またはその塩から一般式(IIa-5)で表される化合物またはその塩への反応は、一般式(IIa-4)で表される化合物またはその塩とハロゲン化炭化水素、スルホン酸エステル等との間の窒素-炭素結合反応、もしくはアルデヒドまたはケトンとの間の還元的アルキル化反応により製造することができる。窒素-炭素結合反応は、例えばエーテル系溶媒(例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、ハロゲン系溶媒(例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等)、炭化水素系溶媒(例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン等)、アルコール系溶媒(例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等)、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、エステル系溶媒(酢酸エチル、酢酸メチル等)等の溶媒またはこれらの混合溶媒中、必要により相間移動触媒あるいは塩基(例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等)、場合によっては相間移動触媒および塩基の存在下に行うことができる。一般式(IIa-4)で表される化合物またはその塩1モルに対して、一般式 $R^{1'}-Le$ で表される化合物は0.5ないし5モル当量、好ましくは0.8ないし2モル当量用いられる。このときの反応温度は、0℃ないし200℃、好ましくは20℃ないし80℃である。用いられる塩基は一般式(IIa-4)で表される化合物1モルに対し、0.5ないし5モル等量、好ましくは1ないし1.5モル等量である。反応時間は0.5ないし24時間である。還元的アルキル化反応は、例えばエーテル系溶媒(例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、ハロゲン系溶媒(例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等)、炭化水素系溶媒(例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン等)、アルコール系溶媒(例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等)等の溶媒中またはこれらの混合溶媒中、一般式(IIa-4)で表される化合物またはその塩と一般式( $R^{1'}-CHO$ )または( $R^{1'}-CO-R^{1''}$ )で表される化合物またはその塩との間で、例えば接触還元や、金属水素錯化合物(例えば水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化

ホウ素ナトリウム等)の存在下反応することにより製造することができる。このとき、一般式 (IIa-4) で表される化合物またはその塩 1 モルに対し、一般式 ( $R^{1'}-CHO$ ) または ( $R^{1'}-CO-R^{1''}$ ) で表される化合物またはその塩は、1 ないし 10 モル当量、好ましくは 1 ないし 2 モル当量、還元剤は 0.3 ないし 5 モル当量、好ましくは 0.5 ないし 1.5 モル当量用いる。このときの反応温度は、0 ないし 100℃、好ましくは 10 ないし 70℃であり、反応時間は、1 ないし 24 時間、好ましくは 3 ないし 15 時間である。

【0027】

前記スキーム 2 における一般式 (IIa-5) で表される化合物またはその塩から一般式 (IIa-6) で表される化合物またはその塩への反応は、例えばエーテル系溶媒 (例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、ハロゲン系溶媒 (例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等)、炭化水素系溶媒 (例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン等)、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、エステル系溶媒 (酢酸エチル、酢酸メチル等)、アセトニトリル、水等の溶媒中、マロン酸モノエステルの酸クロリド (例えば、エチルマロニルクロリド等) を反応させることにより製造することができる。一般式 (IIa-5) で示される化合物 1 モルに対し、ジカルボン酸モノエステルの酸クロリド 1 ないし 10 モル等量、好ましくは 1 ないし 2 モル等量、反応温度は -20 ないし 100℃、好ましくは 0 ないし 50℃であり、反応時間は 0.5 ないし 24 時間、好ましくは 1 ないし 3 時間である。

【0028】

前記スキーム 2 における一般式 (IIa-7) で表される化合物またはその塩の製造法は、一般式 (IIa-6) で表される化合物またはその塩を酸あるいは塩基で処理することにより製造することができる。すなわち、これらの化合物は、一般式 (IIa-6) で表される化合物またはその塩を、例えば鉱酸 (例えば、硝酸、塩酸、臭化水素酸、ヨウ素酸、硫酸等) またはアルカリ金属水酸化物 (例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、水酸化リチウム等) 等の水溶液中、0 ないし 150℃、好ましくは 0 ないし 20℃の条件下で製造することができる。このときの酸及び塩基の強さとしては、1 ないし 10 規定がよく

、好ましくは 1 ないし 2 規定である。このときの反応時間は、1 ないし 24 時間、好ましくは 2 ないし 10 時間である。

## 【0029】

前記スキーム 2 における一般式 (IIa-8) で表される化合物またはその塩は、一般式 (IIa-7) で表される化合物またはその塩を溶媒中、必要であれば塩基の存在下、縮合剤を用いることにより製造することができる。用いる溶媒としては、例えばエーテル系溶媒（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、炭化水素系溶媒（例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン等）、ハロゲン系溶媒（例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等）、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド等が挙げられる。用いる塩基としては、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチレンジアミン、テトラメチルエチレンジアミン等が挙げられる。用いる縮合剤としては、例えばペプチド合成に用いられる縮合剤等が挙げられ、具体的には、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、シアノりん酸ジエチル、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド等が用いられる。このとき、一般式 (IIa-7) で表される化合物またはその塩 1 モルに対し、縮合剤は 0.5 ないし 5 モル当量、好ましくは 1 ないし 2 モル当量用いられる。このときの反応温度は、0 ないし 100℃、好ましくは 20 ないし 50℃であり、反応時間は、0.5 ないし 24 時間、好ましくは 1 ないし 5 時間である。

## 【0030】

前記スキーム 2 における一般式 (IIa-9) で表される化合物の製造法は、一般式 (IIa-8) で表される化合物と一般式 (Le-D-COOR) で表される化合物を、例えば水素化ナトリウム、アルキルリチウム等の存在下反応させることにより製造することができる。例えば、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等の溶媒中、式 (IIa-8) で表される化合物 1 モルに対し、式 (Le-D-COOR) で表される化合物を 0.5 ないし 5 モル等量、好ましくは 1 ないし 2 モル等量用い、水素化ナトリウムや、アルキルリチウムを 0.5 ないし 3 モル等量、好ましくは 1 ないし 5 モル等量用いる。反応温度は -20℃ ないし 100℃、好ましくは 0 ないし 30



℃、反応時間は0.5ないし24時間、好ましくは1ないし3時間である。

【0031】

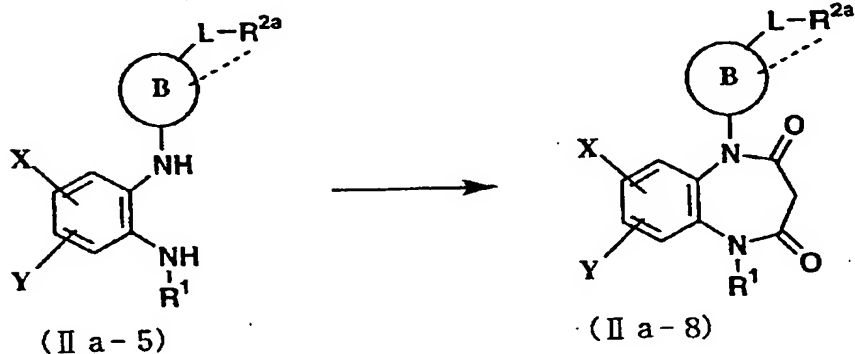
前記スキーム2における一般式(IIa)で表される化合物またはその塩の製造法は、一般式(IIa-9)で表される化合物またはその塩を酸あるいは塩基で処理することにより製造することができる。すなわち、これらの化合物は、一般式(IIa-9)で表される化合物またはその塩を、例えば鉱酸(例えば、硝酸、塩酸、臭化水素酸、ヨウ素酸、硫酸等)またはアルカリ金属水酸化物(例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、水酸化リチウム等)等の水溶液中、0ないし150℃、好ましくは20ないし50℃の条件下で製造することができる。このときの酸及び塩基の強さとしては、1ないし10規定がよく、好ましくは4ないし10規定である。このときの反応時間は、1ないし24時間、好ましくは2ないし10時間である。

【0032】

前記スキーム2における一般式(IIa-8)で表される化合物またはその塩は、次に示すスキーム3、スキーム4で示す方法によっても製造することができる。

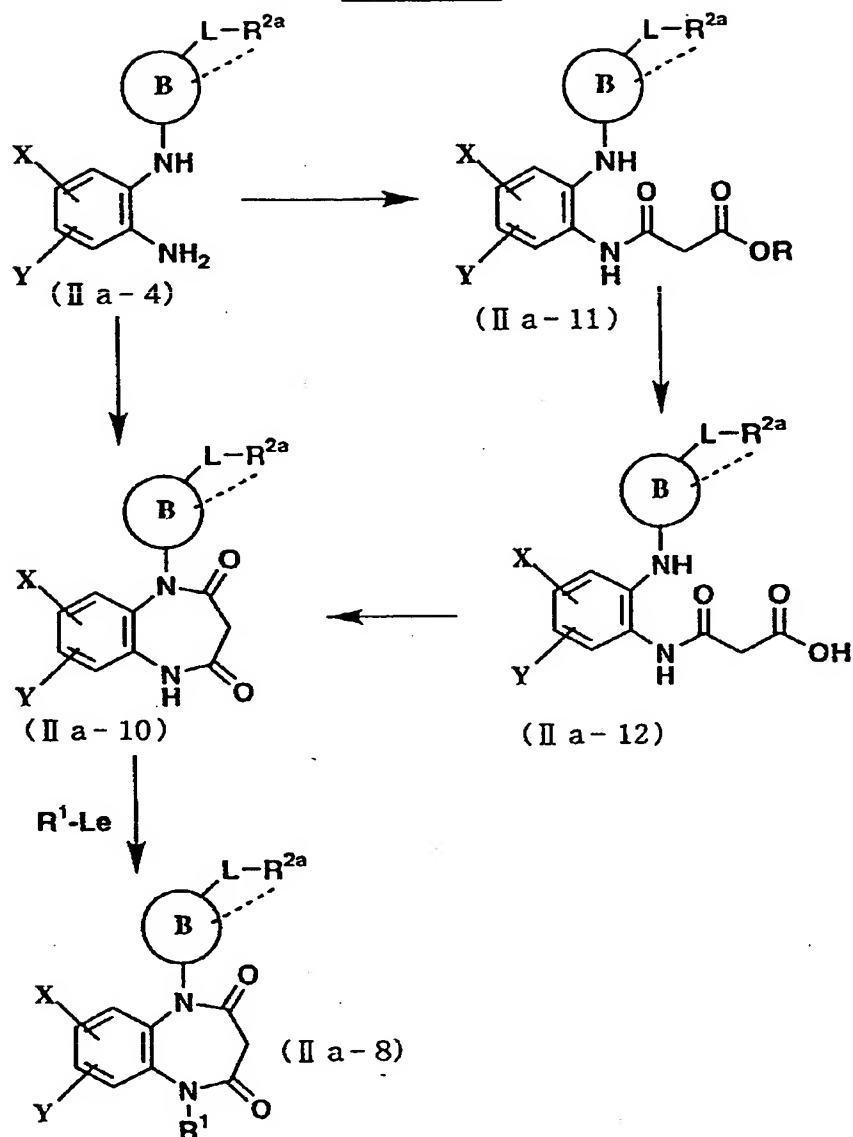
【化11】

スキーム3



【化 12】

スキーム 4



〔スキーム 3、スキーム 4 中の記号は前記と同意義を示す。〕

すなわち前記スキーム 3 における一般式 (IIa-8) で表される化合物またはその塩は、一般式 (IIa-5) で表される化合物またはその塩を、例えばエーテル系溶媒 (例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、ハロゲン系溶媒 (例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等)、炭化水素系溶媒 (例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン等)、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、エステル系溶媒 (酢

酸エチル、酢酸メチル等)、アセトニトリル、水等の溶媒中、マロニルジクロリドを反応させることにより製造することができる。式(IIa-5)で示される化合物1モルに対し、マロニルジクロリド1ないし10モル等量、好ましくは1ないし2モル等量、反応温度は-20ないし100℃、好ましくは0ないし70℃であり、反応時間は0.5ないし24時間、好ましくは1ないし3時間である。

また前記スキーム4における一般式(IIa-8)で表される化合物またはその塩は、一般式(IIa-4)で表される化合物またはその塩を、スキーム2またはスキーム3に示した同様の方法により一般式(IIa-10)で表される化合物またはその塩を製造中間体として、一般式( $\text{Le}-\text{R}^1$ )と反応させることによって製造することができる。

#### 【0033】

前記スキーム4における一般式(IIa-10)と一般式( $\text{R}^1-\text{Le}$ )との反応は、例えばエーテル系溶媒(例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、ハロゲン系溶媒(例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等)、炭化水素系溶媒(例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン等)、アルコール系溶媒(例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等)、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、エステル系溶媒(酢酸エチル、酢酸メチル等)等の溶媒またはこれらの混合溶媒中、必要により相間移動触媒あるいは塩基(例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等)、場合によっては相間移動触媒および塩基の存在下に行うことができる。一般式(IIa-4)で表される化合物またはその塩1モルに対して、一般式 $\text{R}^1-\text{Le}$ で表される化合物は0.5ないし5モル当量、好ましくは0.8ないし2モル当量用いられる。このときの反応温度は、0℃ないし200℃、好ましくは20℃ないし80℃である。用いられる塩基は一般式(IIa-4)で表される化合物1モルに対し、0.5ないし5モル等量、好ましくは1ないし1.5モル等量である。反応時間は0.5ないし24時間である。

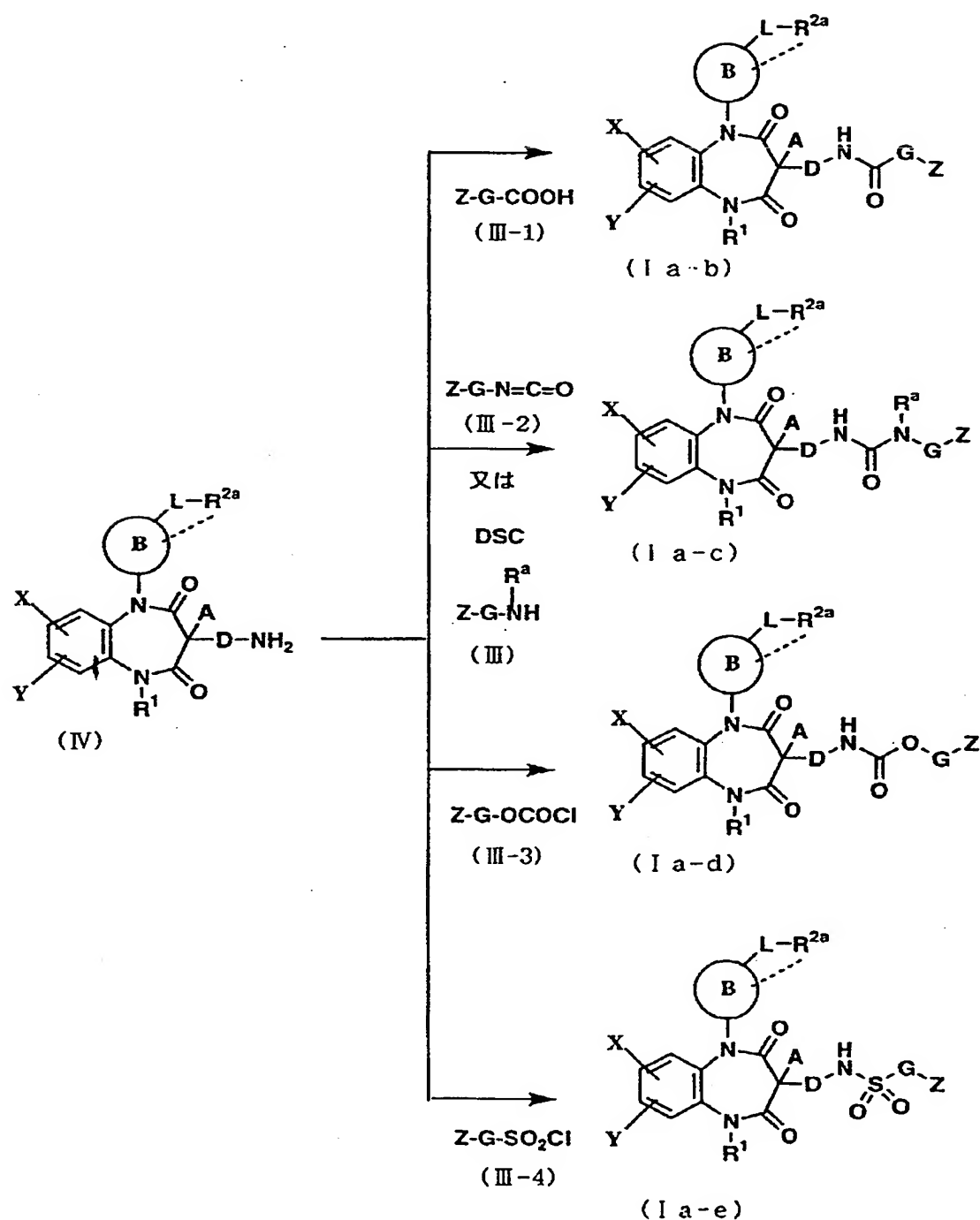
#### 【0034】

一般式(I)で表される化合物またはその塩のうち、一般式(Ia-b)、(

Ia-c)、(Ia-d)、(Ia-e)で表される化合物またはその塩は次のスキーム5に例示した方法で製造することができる。

【化13】

スキーム5



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕

## 【0035】

前記スキーム5における一般式 (Ia-b) で表される化合物またはその塩は、一般式 (IV) で表される化合物またはその塩と一般式 (III-1) で表される化合物またはその塩とを反応させることにより製造することができる。この反応は、前記スキーム1に例示した、一般式 (Ia-a) で表される化合物またはその塩の製造のときの一般式 (IIa) で表される化合物またはその塩と一般式 (III) で表される化合物またはその塩との縮合反応と同様の条件等を用いる。

## 【0036】

前記スキーム5における一般式 (Ia-c) で表される化合物またはその塩は、一般式 (IV) で表される化合物またはその塩と一般式 (III) で表される化合物と DSC (炭酸 N,N'-ジスクシンイミジル) 等の試薬あるいは (III-2) で表される化合物またはその塩とを反応させることにより製造することができる。この反応において、用いられる溶媒としては、例えばエーテル系溶媒 (例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、ハロゲン系溶媒 (例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等)、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド等が挙げられ、必要により塩基 (例えば、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチレンジアミン、テトラメチルエチレンジアミン等) が用いられる。この反応は、一般式 (IV) で表される化合物またはその塩 1 モルに対し、一般式 (III) で表される化合物と炭酸 N,N'-ジスクシンイミジル等の試薬、あるいは一般式 (III-2) で表される化合物またはその塩を、1 ないし 10 モル当量、好ましくは 1 ないし 2 モル当量用いる。このときの反応温度は、0 ないし 100℃、好ましくは 20 ないし 50℃であり、反応時間は、1 ないし 24 時間、好ましくは 3 ないし 10 時間である。

## 【0037】

前記スキーム5における一般式 (Ia-d) で表される化合物またはその塩は、一般式 (IV) で表される化合物またはその塩と一般式 (III-3) で表される化合物またはその塩とを反応させることにより製造することができる。この反応において、用いられる溶媒としては、例えばエーテル系溶媒 (例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、ハロゲン系溶媒 (例えば、ジ

クロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等)、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド等が挙げられ、必要により塩基(例えば、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチレンジアミン、テトラメチルエチレンジアミン等)が用いられる。この反応は、一般式(IV)で表される化合物またはその塩 1 モルに対し、一般式(III-3)で表される化合物またはその塩を、1 ないし 10 モル当量、好ましくは 1 ないし 2 モル当量用いる。このときの反応温度は、0 ないし 100℃、好ましくは 20 ないし 50℃であり、反応時間は、1 ないし 24 時間、好ましくは 3 ないし 10 時間である。

## 【0038】

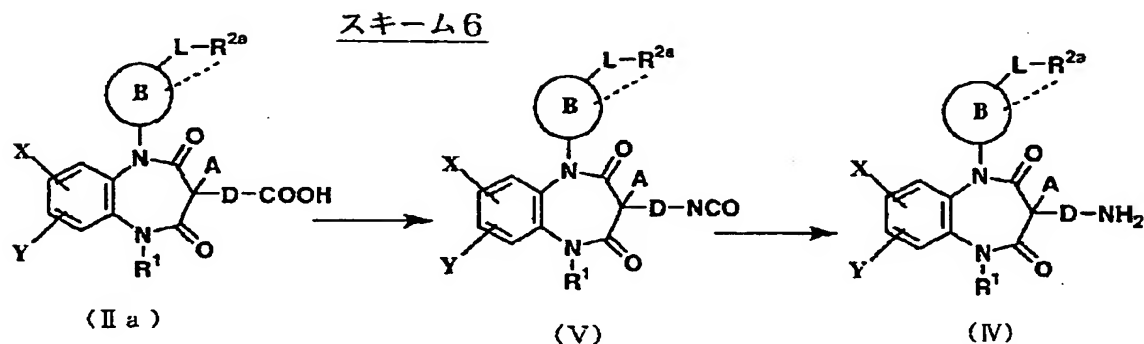
前記スキーム 5 における一般式(Ia-e)で表される化合物またはその塩は、一般式(IV)で表される化合物またはその塩と一般式(III-4)で表される化合物またはその塩とを反応させることにより製造することができる。この反応は、例えばエーテル系溶媒(例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、アルコール系溶媒(例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等)、アセトン、ジメチルホルムアミド等の溶媒中、必要により塩基(例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、トリエチルアミン等)の存在下に行うことができる。この反応は、一般式(IV)で表される化合物またはその塩 1 モルに対し、一般式(III-4)で表される化合物またはその塩を、1 ないし 10 モル当量、好ましくは 1 ないし 2 モル当量用いる。このときの反応温度は、0 ないし 100℃、好ましくは 20 ないし 50℃であり、反応時間は、1 ないし 24 時間、好ましくは 3 ないし 10 時間である。

## 【0039】

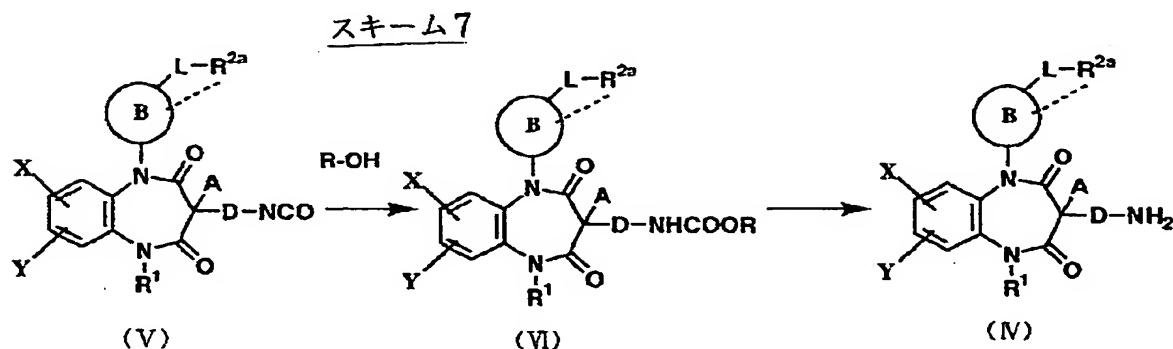
前記スキーム 5 における一般式(IV)で表される化合物またはその塩は、次に示すスキーム 6 の方法によって製造できる。一般式(IIa)で表される化合物またはその塩と、溶媒中、塩基の存在下で、ジフェニルホスホリルアジド等と反応させた後、得られたアシルアジド生成物を溶媒中クルチウス(Curtius)転移反応によりイソシアン酸誘導体(V)を製造中間体とし、これを酸で処理することにより製造することができる。また一般式(IV)で表される化合物またはその塩

は、次に示すスキーム 7 に示すようにイソシアン酸誘導体 (V) をカルバメート誘導体 (VI) にした後、一般式 (IV) で表される化合物またはその塩を製造することもできる。

【化 14】



【化 15】



〔スキーム 6、スキーム 7 中の記号は前記と同意義を示す。〕

【0040】

前記スキーム 6 における一般式 (IIa) で表される化合物またはその塩とジフェニルホスホリルアジドとの反応において用いられる溶媒としては、例えばエーテル系溶媒（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、ハロゲン系溶媒（例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等）、ジメチルホルムアミド等が挙げられる。このとき用いられる塩基としては、例えばトリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチレンジアミン、テトラメチルエチレンジアミン等が挙げられる。この反応は、一般式 (IIa) で表される化合物またはその塩 1 モルに対し、ジフェニルホスホリルアジドを 1

ないし 10 モル当量、好ましくは 1.5 ないし 3 モル当量用いる。このときの反応温度は、 $-20$  ないし  $50^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは  $0$  ないし  $20^{\circ}\text{C}$  であり、反応時間は、 $0.5$  ないし 5 時間、好ましくは 1 ないし 2 時間である。

以上の反応により得られた生成物をクルチウス転移反応する場合、用いる溶媒としては、例えば炭化水素系溶媒(例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等)、エーテル系溶媒(例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、ハロゲン系溶媒(例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等)、ジメチルホルムアミド等が挙げられる。反応温度は  $50$  ないし  $200^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは  $80$  ないし  $150^{\circ}\text{C}$  であり、反応時間は  $0.5$  ないし 12 時間、好ましくは 1 ないし 3 時間である。

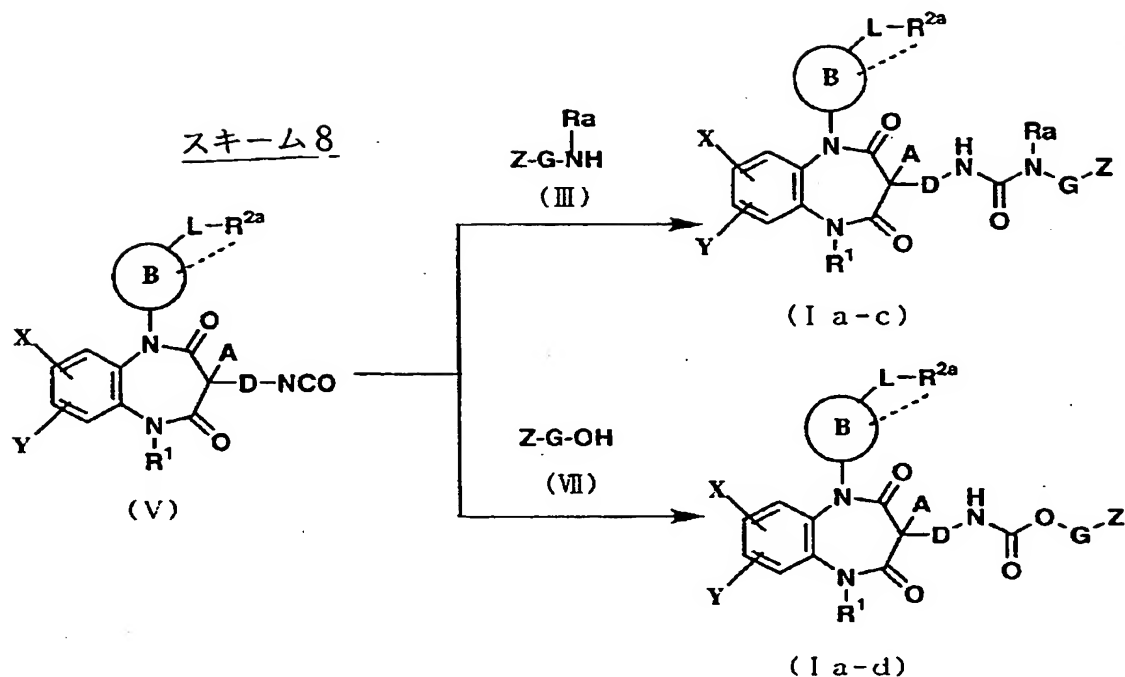
以上の反応により得られた生成物を酸で処理する場合、用いる溶媒としては、例えば水、ジオキサン、ジメチルホルムアミド等が挙げられ、用いる酸としては、例えば硫酸、塩酸、硝酸、臭化水素酸等の鉱酸が挙げられる。このときの反応温度は、 $20$  ないし  $200^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは  $50$  ないし  $100^{\circ}\text{C}$  であり、反応時間は  $0.5$  ないし 5 時間、好ましくは 1 ないし 2 時間である。

#### 【0041】

前記スキーム 5 における一般式 (Ia-c) あるいは一般式 (Ia-d) で表される化合物またはその塩は、次に示すスキーム 8 に例示するように、スキーム 6 における一般式 (V) で表される化合物と一般式 (III) あるいは一般式 (VII) で表される化合物とを反応させることにより製造することができる。この場合の一般式 (V) で表される化合物と一般式 (III) あるいは一般式 (VII) で表される化合物との反応は、前記スキーム 5 における一般式 (IV) で表される化合物またはその塩と一般式 (III-2) で表される化合物とを反応させる場合と同条件で行うことができる。



【化 16】

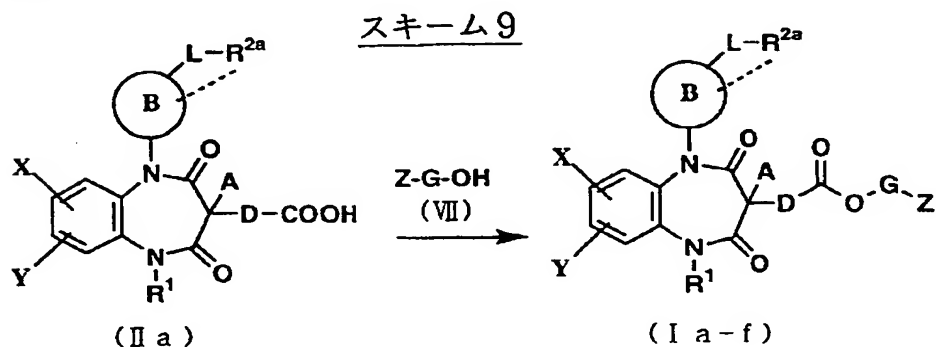


〔スキーム 8 中の記号は前記と同意義を示す。〕

【0042】

一般式 (I) で表される化合物またはその塩のうち、一般式 (I a-f) で表される化合物またはその塩は、次のスキーム 9 に例示する方法により、一般式 (IIa) で表される化合物またはその塩と一般式 (VII) で表される化合物またはその塩とを反応させることにより製造することができる。

【化 17】



〔スキーム 9 中の記号は前記と同意義を示す。〕

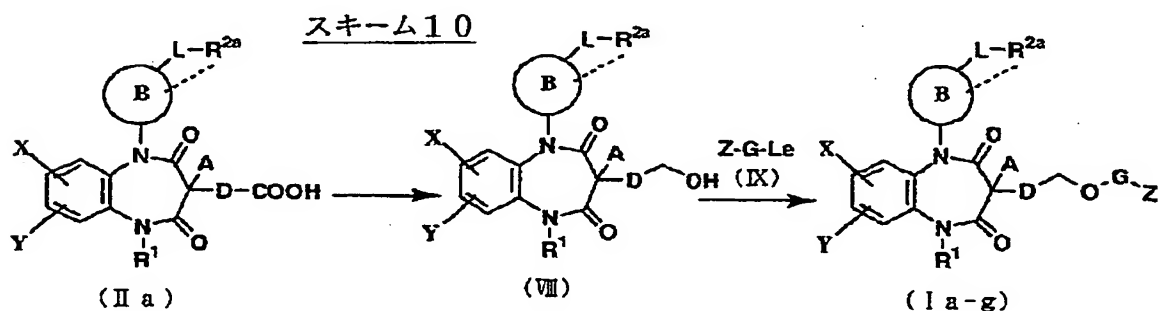
例えば一般式 (IIa) で表される化合物またはその塩と一般式 (VII) で表され

る化合物またはその塩とを溶媒中、必要により塩基の存在下、縮合剤を用いることによって製造することができる。用いられる溶媒としては、例えばエーテル系溶媒（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、ハロゲン系溶媒（例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等）、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド等が挙げられる。用いられる塩基としては、例えばトリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチレンジアミン、テトラメチルエチレンジアミン等が挙げられる。用いられる縮合剤としては、例えばペプチド合成に用いられる縮合剤等が挙げられ、具体的には、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、シアノりん酸ジエチル、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド等が挙げられる。この反応は、一般式(II)で表される化合物またはその塩1モルに対し、一般式(VII)で表される化合物またはその塩を、0.5ないし2モル当量、好ましくは1ないし1.2モル当量用い、縮合剤を、0.5ないし5モル当量、好ましくは1ないし2モル当量用いる。このときの反応温度は、0ないし100℃、好ましくは20ないし50℃であり、反応時間は、0.5ないし24時間、好ましくは1ないし5時間である。

## 【0043】

一般式(I)で表される化合物またはその塩のうち、一般式(Ia-g)で表される化合物またはその塩は、次のスキーム10で示した方法により、一般式(VIII)で表される化合物またはその塩と一般式(IX)で表される化合物またはその塩とを反応させることにより製造することができる。

## 【化18】



[スキーム10中の記号は前記と同意義を示す。]

一般式 (VIII) で表される化合物またはその塩は、一般式 (IIa) で表される化合物またはその塩を、クロロ炭酸エチル等との反応により混合酸無水物とし、例えばプロトン性溶媒（例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等）、もしくは非プロトン性溶媒（例えば、エチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）の溶媒中、例えば金属水素錯化合物（例えば、水素化アルミニウムリチウム、水素化アルミニウムナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム等）で処理することにより製造することができる。この金属水素錯化合物は、一般式 (IIa) で表される化合物またはその塩 1 モルに対して、0.3 ないし 5 モル当量、好ましくは 0.5 ないし 2 モル当量用いられる。このときの反応温度は、-20 ないし 100℃、好ましくは 0 ないし 20℃であり、反応時間は、0.5 ないし 10 時間、好ましくは 1 ないし 3 時間である。

## 【0044】

一般式 (VIII) で表される化合物またはその塩と一般式 (IX) で表される化合物またはその塩との反応において、用いられる溶媒としては、例えば非プロトン性溶媒（例えば、エチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド等）等であり、必要に応じて、例えば無機塩基（例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等）、有機塩基（例えば、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチレンジアミン、テトラメチルエチレンジアミン等）、水素化ナトリウム、フッ化セシウム等をを用いてもよい。この反応は、一般式 (VIII) で表される化合物またはその塩 1 モルに対して、一般式 (IX) で表される化合物またはその塩を、0.5 ないし 5 モル当量、好ましくは 1 ないし 2 モル当量用いる。このときの反応温度は、0 ないし 200℃、好ましくは 20 ないし 100℃であり、反応時間は、10 分ないし 5 時間、好ましくは 30 分ないし 2 時間である。

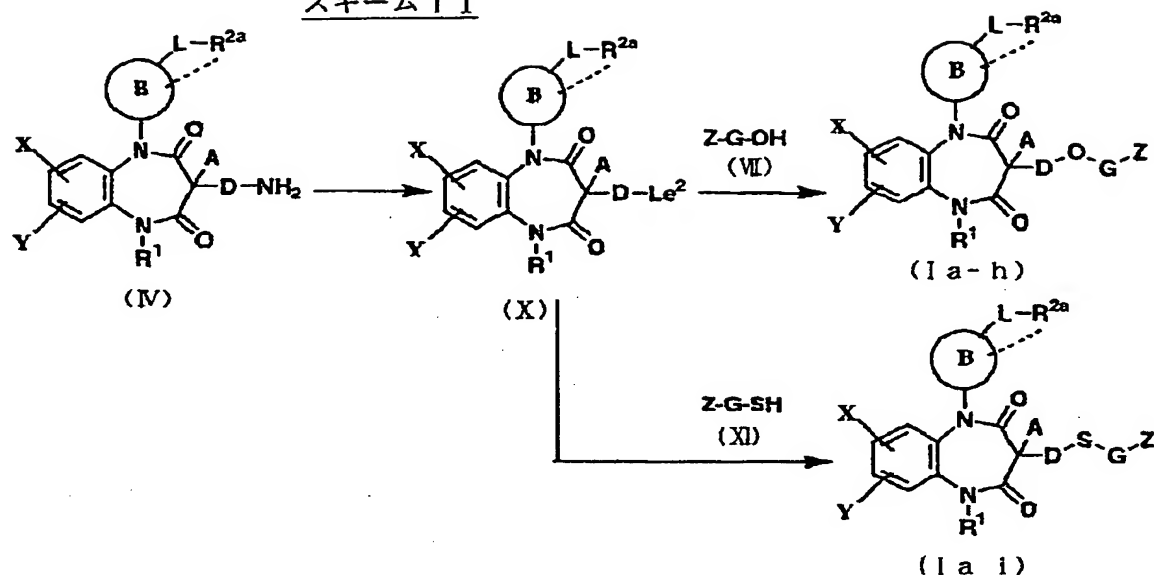
## 【0045】

一般式 (I) で表される化合物またはその塩のうち、一般式 (Ia-h) あるいは一般式 (Ia-i) で表される化合物またはその塩は、次のスキーム 11 に示した方法等により、一般式 (X) で表される化合物またはその塩と一般式 (VII) あるいは一般式 (XI) で表される化合物またはその塩とを反応させることにより

製造することができる。

【化 19】

スキーム 11



〔スキーム 11 中、Le<sup>2</sup> はハロゲン（例えば、塩素、臭素、ヨウ素等）、その他の記号は前記と同意義を示す。〕

【0046】

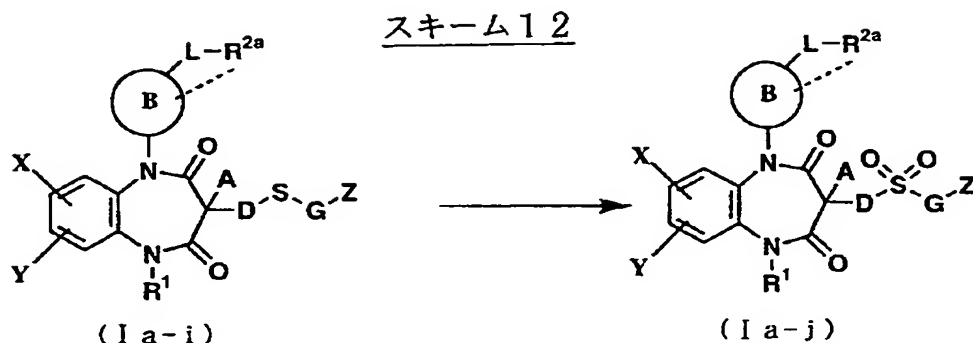
一般式 (X) で表される化合物またはその塩は、一般式 (IV) で表される化合物またはその塩を、例えば塩酸、臭化水素酸またはヨウ化水素酸中で、亜硝酸ナトリウムでジアゾ化した後、加熱することにより製造することができる。このときの反応温度は、20 ないし 200℃、好ましくは 50 ないし 100℃であり、反応時間は、5 分ないし 2 時間、好ましくは 15 ないし 30 分である。一般式 (X) で表される化合物またはその塩と一般式 (VII) あるいは一般式 (XI) で表される化合物またはその塩との反応は、一般式 (Ia-g) で表される化合物またはその塩を製造する場合、一般式 (VIII) で表される化合物またはその塩と一般式 (IX) で表される化合物またはその塩との反応と同様の条件で行うことができる。

【0047】

一般式 (I) で表される化合物またはその塩のうち、一般式 (Ia-j) で表される化合物またはその塩は、次のスキーム 12 に示したように、一般式 (Ia-

i) で表される化合物またはその塩を酸化することにより製造することができる。

【化 20】



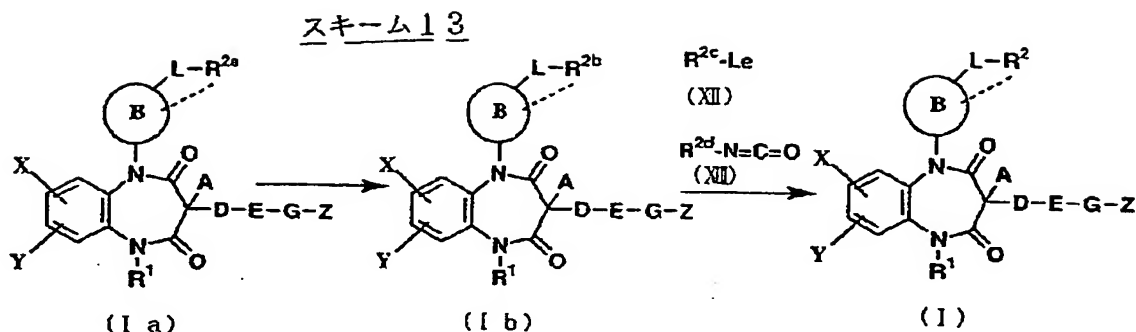
〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕

この反応は、例えばエーテル系溶媒（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、炭化水素系溶媒（例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン等）、ハロゲン系溶媒（例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等）、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド等の溶媒中、メタクロロ過安息香酸を一般式 (Ia-i) で表される化合物またはその塩 1 モルに対し、1 ないし 5 モル当量、好ましくは 2 ないし 3 モル当量用いる。このときの反応温度は、0 ないし 100℃、好ましくは 0 ないし 30℃であり、反応時間は、1 ないし 10 時間、好ましくは 1 ないし 2 時間である。

【0048】

一般式 (I) で表される化合物またはその塩及び一般式 (Ib) で表される化合物またはその塩は、次のスキーム 13 に例示するように、一般式 (Ia) で表される化合物またはその塩の保護基を、自体公知の方法によって除去することにより製造することができる。また、一般式 (I) で表される化合物またはその塩は、一般式 (Ib) で表される化合物またはその塩と、一般式 (XII) または (XIII) で表される化合物またはその塩とを反応させることにより製造することができる。

## 【化 21】



[式中、 $R^{2b}$ は脱保護された $R^{2a}$ 、 $R^{2c}$ 及び $R^{2d}$ はそれぞれ置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、水素原子またはアシル基、その他の記号は前記と同意義を示す。]

保護基の除去において、保護基が $t$ -ブトキシカルボニル基、トリチル基、ベンジルオキシカルボニル基の場合、例えばエーテル系溶媒（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、アルコール系溶媒（例えば、メタノール、エタノール、プロパノール等）、ハロゲン系溶媒（例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等）等の溶媒中、例えば塩化水素、臭化水素、塩酸、臭酸、硝酸、硫酸、トリフルオロ酢酸等の酸で処理することにより保護基を除去することができる。また、保護基がベンジルオキシカルボニル基の場合、例えばエーテル系溶媒（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、アルコール系溶媒（例えば、メタノール、エタノール、プロパノール等）、ジメチルホルムアミド、酢酸エチルエステル、酢酸等の溶媒中、例えばパラジウム系触媒（例えば、金属パラジウム、パラジウム/炭素触媒等）を用いて加水分解することにより保護基を除去することができる。この反応において、酸処理を行う場合、反応温度は、 $-20$ ないし $100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0$ ないし $30^{\circ}\text{C}$ であり、反応時間は、 $0.1$ ないし $5$ 時間、好ましくは $0.5$ ないし $1$ 時間程度である。この反応において、加水分解する場合、反応温度は、 $-20$ ないし $150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0$ ないし $50^{\circ}\text{C}$ であり、反応時間は、 $0.1$ ないし $10$ 時間、好ましくは $0.5$ ないし $3$ 時間であり、水素圧は $1$ ないし $100$ 気圧、好ましくは $1$ ないし $3$ 気圧である。このとき用いる触媒は、一般式 (I a) で表される化合物またはその塩  $1$  モルに対し、 $0.001$ ないし $0.5$ モル当量

、好ましくは0.01ないし0.1モル当量である。

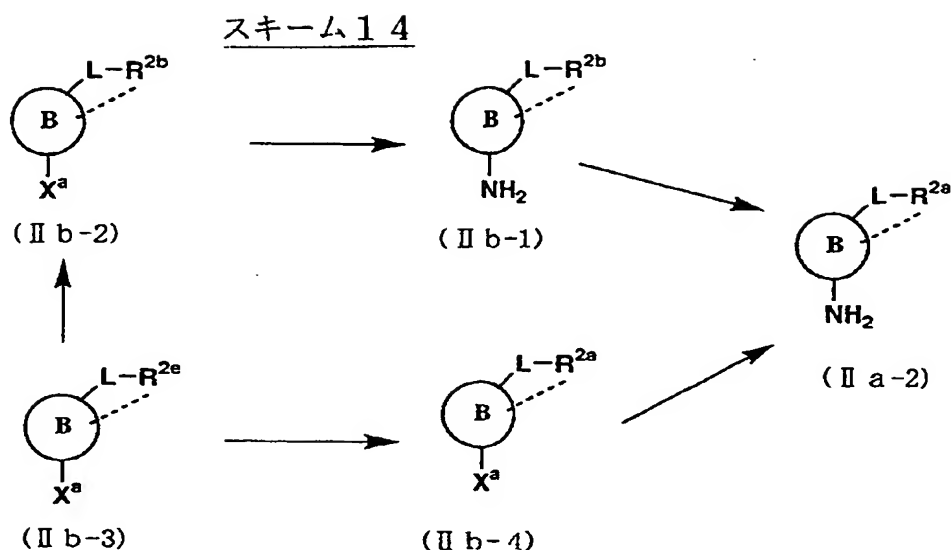
【0049】

一般式(Ib)で表される化合物またはその塩と一般式(XII)で表される化合物またはその塩との反応は、前記スキーム2における、一般式(IIa-4)で表される化合物またはその塩と一般式 $R^1-Le$ で表される化合物またはその塩との反応と同様の条件で行うことができる。また、一般式(Ib)で表される化合物またはその塩と一般式(XIII)で表される化合物またはその塩との反応は、前記スキーム5における、一般式(IV)で表される化合物またはその塩と一般式(III-2)で表される化合物またはその塩とを反応させ、一般式(Ia-c)で表される化合物またはその塩を製造するのと同様の条件で行うことができる。

【0050】

前記スキーム2における一般式(IIa-2)で表される化合物またはその塩は、次のスキーム14に例示するように、一般式(IIb-1)で表される化合物またはその塩を有機合成の分野で公知の方法によって保護基を結合させることにより製造するか、あるいは一般式(IIb-4)で表される化合物またはその塩から有機合成の分野で公知の方法により置換基 $X^a$ を置換基 $NH_2$ に変換することにより製造することができる。また一般式(IIb-1)で表される化合物またはその塩は一般式(IIb-2)で表される化合物またはその塩から有機合成の分野で公知の方法により置換基 $X^a$ を置換基 $NH_2$ に変換することにより製造できる。一般式(IIb-2)で表される化合物またはその塩は一般式(IIb-3)で表される化合物またはその塩から有機合成の分野で公知の方法により置換基 $R^{2e}$ を置換基 $R^{2b}$ に変換することにより製造することができる。一般式(IIb-4)で表される化合物またはその塩は一般式(IIb-3)で表される化合物またはその塩から有機合成の分野で公知の方法により置換基 $R^{2e}$ を置換基 $R^{2a}$ に変換することにより製造することができる。

【化 2 2】



[式中、 $R^{2b}$ は脱保護された $R^{2a}$ 、 $R^{2e}$ は $R^{2a}$ あるいは $R^{2b}$ に変換可能な置換基、 $X^a$ は $\text{NH}_2$ に変換可能な置換基、その他の記号は前記と同意義を示す。]

【0051】

本発明の原料化合物及び製造中間体は、塩を形成していてもよく、反応が進行するかぎりにおいては、特に限定されるものではない。これらの化合物の塩としては、例えば無機酸塩（例えば、塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩等）、有機酸塩（例えば、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、プロピオン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、りんご酸塩、乳酸塩、蔞酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等）、アルカリ金属塩（例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等）、アルカリ土類金属塩（例えば、カルシウム塩、マグネシウム塩等）、有機塩基塩（例えば、トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピペリジン塩、エタノールアミン塩等）、アルミニウム塩、アンモニウム塩等が用いられる。また、本発明の原料化合物及び製造中間体は、常法にしたがって単離することができるが、単離することなくそのまま次の反応工程の原料として用いることもできる。

前記本発明の各反応において、化合物が置換基としてアミノ基、カルボキシル基、ヒドロキシ基を有する場合、これらの基にペプチド化学等で一般的に用いら



れているような保護基が導入されていてもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

アミノ基の保護基としては、例えばホルミル基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基（例えば、アセチル、エチルカルボニル等）、ベンジル基、*t*-ブチルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、フェニルカルボニル基、 $C_{1-6}$ アルキルオキシ-カルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル等）、 $C_{7-10}$ アラルキル-カルボニル基（例えば、ベンジルカルボニル等）、トリチル基、フタロイル基、N, N-ジメチルアミノメチレン基等が用いられる。これらの基は1ないし3個のハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素等）、ニトロ基等で置換されていてもよい。

#### 【0052】

カルボキシ基の保護基としては、例えば $C_{1-6}$ アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*t*-ブチル等）、フェニル基、シリル基、ベンジル基、アリル基等が用いられる。これらの基は1ないし3個のハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素等）、ニトロ基等で置換されていてもよい。

ヒドロキシ基の保護基としては、例えばメトキシメチル基、アリル基、*t*-ブチル基、 $C_{7-10}$ アラルキル基（例えば、ベンジル等）、ホルミル基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基（例えば、アセチル、エチルカルボニル等）、ベンゾイル基、 $C_{7-10}$ アラルキル-カルボニル基（例えば、ベンジルカルボニル等）、ピラニル基、フラニル基、トリアルキルシリル基等が用いられる。これらの基は、1ないし3個のハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素等）、 $C_{1-6}$ アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*t*-ブチル等）、フェニル基、 $C_{7-10}$ アラルキル基（例えば、ベンジル等）、ニトロ基等で置換されていてもよい。

これらの保護基の除去方法としては、自体公知またはこれに準じる方法が用いられるが、例えば酸、塩基、還元、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリ

ド、酢酸パラジウム等を使用する方法等が用いられる。

前記本発明の各反応によって化合物が遊離の状態を得られる場合には、常法に従って塩に変換してもよく、また塩として得られる場合には、常法に従って遊離体又はその他の塩に変換することもできる。

かくして得られる本発明の化合物 (I) またはその塩は、公知の手段、例えば転溶、濃縮、溶媒抽出、分留、結晶化、再結晶、クロマトグラフィー等により反応溶媒から単離、精製することができる。

なお、本発明の化合物 (I) またはその塩がジアステレオマー、コンフォーマー等として存在する場合には、所望により、通常分離、精製手段によりそれぞれを単離することができる。また、本発明の化合物 (I) またはその塩がラセミ体である場合には、通常の光学分割手段により d 体、l 体に分離することができる。

#### 【0053】

本発明の化合物 (I) が、塩基性基を含む場合は、自体公知またはそれに準じた方法により、医薬的に許容される酸付加塩として得ることができる。このような酸付加塩を形成させるために用いられる酸としては、例えば無機酸（例えば、塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸等）、有機酸（例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、プロピオン酸、クエン酸、酒石酸、りんご酸、乳酸、蔞酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等）及びアミノ酸（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸等）等が挙げられる。また、本発明の化合物 (I) が、酸性基を含む場合は、自体公知またはそれに準じた方法により、医薬的に許容される塩基との塩とすることができる。このような塩基との塩を形成させるために用いられる塩基としては、例えばアルカリ金属（例えば、ナトリウム、カリウム等）、アルカリ土類金属（例えば、カルシウム、マグネシウム等）、有機塩基（例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピペリジン、エタノールアミン等）、アルミニウム、アンモニウム等が挙げられる。

#### 【0054】

本発明の化合物 (I) またはその塩は、毒性が低く、副作用も少なく、哺乳動

物（例えば、ヒト、ウシ、ウマ、イヌ、ネコ、サル、マウス、ラット等、特にヒト）の様々な予防薬として、診断薬として、あるいは治療薬として用いることができる。本発明の化合物（I）またはその塩は、様々なホルモン、増殖因子、生理活性物質等の産生あるいは分泌を抑制あるいは調節する。ホルモンとしては、例えば成長ホルモン（GH）、甲状腺刺激ホルモン（TSH）、プロラクチン、インスリン、グルカゴン等が挙げられる。増殖因子としては、例えばIGF-1等が挙げられる。生理活性物質としては、例えばバソアクティブインテスティナルポリペプチド（VIP）、ガストリン、グルカゴン様ペプチド-1、アミリン、サブスタンス-P、CGRP、CCK（コレシストキニン）、アミラーゼ等が挙げられる。また、前記「生理活性物質」にはインターロイキン類やTNF- $\alpha$ 等のサイトカインが含まれる。また、これらの化合物はソマトスタチンが関与する様々な細胞内情報伝達系を介して作用する。これらの細胞内情報伝達系としては、アデニレートシクラーゼ、K<sup>+</sup>チャンネル、Ca<sup>2+</sup>チャンネル、蛋白質脱リン酸化、ホスホリパーゼC/イノシトール3-リン酸産生系、MAPキナーゼ、Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>交換系、ホスホリパーゼA<sub>2</sub>、NF- $\kappa$ B等の転写因子が関与する細胞内情報伝達系等が含まれる。また、これらの化合物及びその塩はソマトスタチンが関与する直接的あるいは間接的な細胞増殖抑制作用あるいはアポトーシス作用を調節する。したがって、本発明の化合物（I）またはその塩は、これらのホルモン、増殖因子、生理活性物質等の産生あるいは分泌の異常を伴う疾患、これら細胞内情報伝達系の異常（例えば過度の亢進あるいは抑制を伴う疾患）、あるいは細胞増殖制御の異常を伴う疾患に有用である。具体的には、例えば（1）先端巨大症、TSH産生腫瘍、非分泌性（非機能性）下垂体腫瘍、異所性ACTH（アドレノコルチコトロピン）産生腫瘍、髄様甲状腺癌、VIP産生腫瘍、グルカゴン産生腫瘍、ガストリン産生腫瘍、インスリノーマ、カルチノイド等の腫瘍の治療薬、（2）インスリン依存性あるいは非依存性糖尿病あるいはこれらの糖尿病に関連した種々の疾患、例えば糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害、ドーン症候群、起立性低血圧症等の治療薬、（3）高インスリン血症の改善あるいは食欲の抑制等による肥満、過食症等の治療薬、（4）消化管における外分泌を抑制あるいは調節することから、例えば急性膵炎、慢性膵炎、膵臓・腸

フィステル、出血性潰瘍、消化性潰瘍、胃炎、胃酸過多症等の治療薬、（５）ヘリコバクター・ピロリ菌感染に伴う様々な症状の改善剤、例えばガストリン分泌昂進の抑制剤、（６）内視鏡胆道膵管造影に伴うアミラーゼの分泌抑制剤、さらには膵臓外科手術の予後治療薬、（７）小腸の吸収能低下、分泌昂進あるいは消化管の運動能異常に起因する下痢（例えば、short bowel 症候群等）、癌化学療法等の薬物に起因する下痢、先天性小腸萎縮に起因する下痢、VIP産生腫瘍等の神経内分泌腫瘍に起因する下痢、AIDSに起因する下痢、骨髄移植等に伴う対宿主移植片反応に起因する下痢、糖尿病に起因する下痢、腹腔神経叢遮断に起因する下痢、全身性硬化症に起因する下痢及び好酸球増加症に起因する下痢等の治療薬、（８）ダンピング症候群、過敏性大腸炎、クローン病、炎症性腸疾患等の治療薬、（９）インスリンあるいはIGF-1あるいはその他の増殖因子に増殖依存性を有する種々の癌、あるいはその他の理由に起因する細胞増殖抑制の異常による腫瘍あるいは癌（例えば、甲状腺癌、大腸癌、乳癌、前立腺癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、膵臓癌、胃癌、胆管癌、肝臓癌、膀胱癌、卵巢癌、子宮癌、メラノーマ、骨肉腫、軟骨肉腫、悪性褐色細胞腫、神経芽細胞腫、脳腫瘍、胸腺腫、腎臓癌等）、白血病（例えば、好塩基性白血球の白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、ホジキン病、非ホジキン性リンパ腫等）等の治療薬（これらの癌に用いられる治療薬は、単独あるいは他の制癌剤、例えばタモキシフェン、LHRHアゴニスト、LHRHアンタゴニスト、インターフェロン- $\alpha$ 、インターフェロン- $\beta$ 及びインターフェロン- $\gamma$ 、インターロイキン-2等と併用して用いることができる）、（１０）肥大性心筋症、動脈硬化、心弁膜症、心筋梗塞（特に、経皮経管冠動脈形成術後の心筋梗塞）、再血管形成の予防・治療薬、（１１）食道静脈瘤出血、肝硬変、末梢血管疾患の治療薬、（１２）免疫系に作用する生理活性物質（例えば、サブスタンスP、タヒキニン、サイトカイン等）の分泌の抑制あるいは調節することから、例えば全身性あるいは局所性の炎症に伴う疾患、例えば、多発性動脈炎、リュウマチ性関節炎、乾せん、日焼け、湿疹、アレルギー（例えば、喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎等）等の治療薬、（１３）神経調節因子の産生・分泌に影響を及ぼすことから、例えば痴呆症（例えば、アルツハイマー病、アルツハイマー型老年期痴呆、血管性・多

発性痴呆等)、頭痛、片頭痛、精神分裂症、てんかん、うつ病、一般不安傷害、睡眠傷害、多発性硬化症等の治療薬、(14)鎮痛薬、(15)急性バクテリア髄膜炎、急性ウイルス脳炎、成人呼吸促迫症候群、バクテリア肺炎、重症全身性真菌感染症、結核、脊髄損傷、骨折、肝不全、肺炎、アルコール性肝炎、A型肝炎、B型肝炎、C型肝炎、AIDS感染症、ヒトパピローマウイルス感染症、インフルエンザ感染症、癌転移、多発性骨髄腫、骨軟化症、骨粗鬆症、骨ペーチェット症、逆流性食道炎、腎炎、腎不全、敗血症、敗血症ショック、高カルシウム血症、高コレステロール血症、高グリセリド血症、高脂血症、全身性エリテマトーサス、一過性脳虚血発作、アルコール性肝炎等の治療薬、(16)臓器移植、火傷、創傷、脱毛症等の治療、(17)眼疾患(例えば、緑内障等)、(18)本化合物に直接あるいは適当なスペーサーを介して放射性物質(例えば、 $^{123}\text{I}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{111}\text{In}$ 等)を導入し、ソマトスタチン受容体を有する腫瘍のイメージング、及び(19)本化合物に直接あるいは適当なスペーサーを介して制癌剤を導入し、ソマトスタチン受容体を有する腫瘍のターゲッティング等に用いることができる。

#### 【0055】

本発明の化合物(I)またはその塩は、原末のままでも用いられるが、通常、適量の医薬製剤用担体とともに、常法に従って製剤化される。該「医薬製剤用担体」としては、例えば賦形剤(例えば、炭酸カルシウム、カオリン、炭酸水素ナトリウム、乳糖、D-マンニトール、澱粉類、結晶セルロース、タルク、グラニュー糖、多孔性物質等)、結合剤(例えば、デキストリン、ゴム類、アルファ化澱粉、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、プルラン等)、増粘剤(例えば、天然ガム類、セルロース誘導体、アクリル酸誘導体等)、崩壊剤(例えば、カルボキシルメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、部分アルファ化澱粉等)、溶剤(例えば、注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油等)、分散剤(例えば、ツイーン80、HCO60、ポリエチレングリコール、カルボキシルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム等)、溶解補助剤(例えば、ポリエ

チレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等）、懸濁化剤（例えば、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、塩化ベンザルコニウム、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシメチルセルロース等）、無痛化剤（例えば、ベンジルアルコール等）、等張化剤（例えば、塩化ナトリウム、グリセリン等）、緩衝剤（例えば、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩等）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、澱粉、安息香酸ナトリウム等）、着色剤（例えば、タール色素、カラメル、三二酸化鉄、酸化チタン、リボフラビン類等）、矯味剤（例えば、甘味類、香料等）、安定剤（例えば、亜硫酸ナトリウム、アスコルビン酸等）及び保存剤（例えば、パラベン類、ソルビン酸等）等が用いられる。前記医薬製剤用担体を含んでもよい本発明の医療用の予防・治療剤は、各種疾病を予防・治療するために必要な量の本発明の化合物（I）またはその医薬的に許容される塩を含有する。本発明の化合物（I）またはその医薬的に許容される塩の本発明製剤中の含有量は、通常、製剤全体の0.1ないし100重量%である。剤型の具体例としては、例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む）、丸剤、カプセル剤（マイクロカプセルを含む）、顆粒剤、細粒剤、散剤、点滴剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤、注射剤、吸入剤、軟膏剤、座剤、トローチ剤、パップ剤等が用いられる。これらの製剤は常法（例えば、日本薬局方第12改正に記載の方法等）に従って調製される。

#### 【0056】

本発明中の主な製剤の製造法を以下に示すが、もちろんこれらに限定されるものではない。

##### （1）錠剤

本発明の化合物をそのまま、または賦形剤、結合剤、崩壊剤もしくはそのほかの適当な添加剤を加えて均等に混和したものを、適当な方法で顆粒状とした後、滑沢剤等を加え、圧縮成型する。次いで、必要により、味のマスキング、腸溶性あるいは持続性等の目的のために、適当なコーティング剤で剤皮を施されていて

もよい。

## (2) 注射剤

本発明の化合物の一定量を、必要により安定剤、溶解補助剤、懸濁化剤、乳化剤、緩衝剤、保存剤等を加えて、注射用水等に溶解、懸濁もしくは乳化して一定用量とする。

## (3) 座剤

油脂性基剤、水溶性基剤、またはそのほかの適当な物質を基剤とし、必要ならば乳化剤、懸濁剤等を加え、これに本発明の化合物を加え、混和して均等にした後、適当な形状とする。

## (4) カプセル剤

本件の化合物及び適当な賦形剤等の添加剤を均等に混和したもの、または適当な方法で粒状としたもの、もしくは粒状としたものに適当なコーティング剤で剤皮を施したものを、そのまままたは軽くカプセルに充填する。

## 【0057】

本発明の医薬製剤は、低毒性で安全性が高く、優れたソマトスタチン受容体作動作用を有するので、前記疾患の予防・治療薬として有用である。

前記医薬製剤における本発明の化合物の使用量は、選択される化合物、投与対象に選ばれる動物種、その投与回数等により変化するが、広範囲にわたって有効性を発揮する。例えば、成人の先端巨大症患者、糖尿病合併症、難治性下剤、糖尿病又は肥満に対して、本発明の医薬製剤を経口投与する場合の一日当たりの投与量は、本発明の化合物(I)の有効量として、通常、0.001ないし20mg/kg体重、好ましくは、0.2ないし3mg/kg体重であるが、非経口投与の場合、他の活性成分との合剤あるいは他の医薬製剤と併用される場合は、一般にこれらの投与量より少ない値になる。しかし、実際に投与される化合物の量は、化合物の選択、各種製剤形態、患者の年齢、体重、性別、疾患の程度、投与経路、その投与を実施する期間及び間隔等の状況によって決定されるものであり、医者の判断によって随時変更が可能である。

前記医薬製剤の投与経路は、種々の状況により特に制限されないが、例えば経口あるいは非経口経路で投与することができる。ここで使用される「非経口」に

は、静脈内、筋肉内、皮下、鼻腔内、直腸内、膈内及び腹腔内等への投与を含む。

前記医薬製剤の投与期間及び間隔は、種々の状況に応じて変更されるものであり、医師の判断により随時判断されるものであるが、分割投与、連日投与、間歇投与、短期大量投与、反復投与等の方法がある。例えば、経口投与の場合は、1日1ないし数回（特に1日1ないし3回）に分割して投与することが望ましい。また、長時間かけて点滴静注することも可能である。

#### 【0058】

##### 【発明の実施の形態】

本発明は、さらに下記の実施例、実験例で詳しく説明されるが、これらの例は単なる実施であって本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。参考例、実施例中の略号は次の意味を有する。

s : シングレット、d : ダブルレット、t : トリプレット、q : クワルテット、  
dd : ダブルダブルレット、dt : ダブルトリプレット、m : マルチプレット、b  
s : 幅広いシングレット、J : カップリング定数、室温 : 0～30℃

#### 【0059】

##### 【実施例】

##### 実施例 1

N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-ビフェニルメチル)-5-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩

##### (1) (4-アミノベンジル)カルバミド酸 tert-ブチルエステル

4-アミノベンジルアミン(24.3 g, 199 mmol)のテトラヒドロフラン(400 ml)の氷冷した攪拌溶液に、二炭酸ジ-tert-ブチル(43.9 g, 199 mmol)を滴下した。得られた反応混合物を0℃で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮して、留物を酢酸エチルで希釈し、水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した後、残留物をヘキサンから結晶化してろ取した。(4-アミノベンジル)カルバミド酸 tert-ブチルエステル(41.9 g, 94.8 %)の結晶を得た。  
融点 69-70℃。



$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.47(9H, s), 3.62(2H, bs), 4.19(2H, d,  $J=5.8\text{Hz}$ ), 4.73(1H, bs), 6.65(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.08(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ).

(2) [4-(2-ニトロフェニルアミノ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル (4-アミノベンジル)カルバミド酸 tert-ブチルエステル(89.2 g, 401 mmol), o-フルオロニトロベンゼン(56.7 g, 401 mmol)と炭酸カリウム(55.4 g, 401 mmol)の混合物を、窒素雰囲気下140℃で2時間攪拌した。反応混合物を冷却後、酢酸エチルで希釈し、水洗した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して [4-(2-ニトロフェニルアミノ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステルの結晶(36 g, 26 %)を得た。

融点 121-123℃

元素分析値  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$ として

理論値: C, 62.96; H, 6.16; N, 12.24.

実測値: C, 62.71; H, 6.05; N, 12.12.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.49(9H, s), 4.34(2H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 4.92(1H, bs), 6.78(1H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.18-7.37(6H, m), 8.21 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 9.47(1H, bs).

【0060】

(3) [4-(2-アミノフェニルアミノ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル [4-(2-ニトロフェニルアミノ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(36 g, 105 mmol)のエタノール溶液に10% 炭素担持パラジウム(4 g)を添加した。得られる混合物を常温常圧条件下に4時間水素添加した。触媒をろ別して、ろ液を減圧下濃縮した。残留した固体をヘキサン-酢酸エチルから再結晶して [4-(2-アミノフェニルアミノ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(29.5 g, 89.9 %)の結晶を得た。

融点 117-119℃

元素分析値  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$ として

理論値: C, 68.88; H, 7.40; N, 13.41.

実測値: C, 69.09; H, 7.55; N, 13.48.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.46(9H, s), 3.78(2H, bs), 4.21(2H, d,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 4.73(1H, b

s), 5.19(1H,bs), 6.69-7.15(8H, m).

(4) [4-[2-(4-ビフェニルメチルアミノ)フェニルアミノ]ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル

[4-(2-アミノフェニルアミノ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(29.5 g, 94.1 mmol), 4-フェニルベンズアルデヒドのエタノール溶液(500 ml)に酢酸(5.4 ml, 94 mmol)を添加した。得られた混合物を0℃で30分攪拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(7.1 g, 117 mmol)を添加した。その後、0℃で1時間、室温で30分攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して[4-[2-(4-ビフェニルメチルアミノ)フェニルアミノ]ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(40.5 g, 90 %)の油状物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.45(9H,s), 4.21(2H,d,J=5.4Hz), 4.39(2H, s), 4.75(1H,bs), 5.12(1H, bs), 6.68-7.59(16H, m).

(5) 5-(4-ビフェニルメチル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン

[4-[2-(4-ビフェニルメチルアミノ)フェニルアミノ]ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(40.5 g, 84.4 mmol)のテトラヒドロフラン(500 ml)の氷冷した攪拌溶液に炭酸カリウム(14.0 g, 101 mmol)を添加した。次いでマロニルジクロリド(14.1 g, 101 mmol)のテトラヒドロフラン溶液(50 ml)を滴下した。得られた混合物を0℃で1時間、その後室温で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、5-(4-ビフェニルメチル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン(5.9 g, 13 %)の結晶を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.46(9H,s), 3.54(2H, s), 4.32(2H,d,J=5.8Hz), 4.95(1H,bs), 6.89-7.34(8H, m), 9.27(1H, bs).

【0061】

(6) 5-(4-ビフェニルメチル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェ

ニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸  
メチルエステル

5-(4-ビフェニルメチル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン(5.9 g, 10.8 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(120 ml)の攪拌溶液に60% 油性水素化ナトリウム(1.3 g, 32.4 mmol)を添加した。室温で5分攪拌後、ブromo酢酸メチル(2.0 ml, 21.6 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で1時間攪拌後、2時間かけて少量ずつ60% 油性水素化ナトリウム(1.3 g, 32.4 mmol)とブromo酢酸メチル(3.1 ml, 32.4 mmol)を添加した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、5-(4-ビフェニルメチル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 エチルエステル(5.6 g, 84 %)の非結晶性固体を得た。  
 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.44(9H, s), 3.18(2H, dd,  $J=1.6\text{Hz}, 7\text{Hz}$ ), 3.71(3H, s), 3.96(1H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.22(2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 4.74(1H, bs), 4.78(1H, d,  $J=14.8\text{Hz}$ ), 5.84(1H, d,  $J=14.8\text{Hz}$ ), 6.60-7.59(17H, m).

(7) 5-(4-ビフェニルメチル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸

5-(4-ビフェニルメチル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 メチルエステル(5.6 g, 9.0 mmol)のテトラヒドロフラン(50 ml)とメタノール(150 ml)の攪拌溶液に1規定 水酸化ナトリウム水溶液(40 ml, 40 mmol)を添加した。得られた混合物を60℃で2時間攪拌した。反応液を冷却後、水と硫酸水素カリウム(5.4 g, 40mmol)を添加した。酢酸エチルで抽出して、水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、5-(4-ビフェニルメチル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸(3.5 g, 64 %)の非結晶性固体を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.44(9H, s), 3.21(2H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.92(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.21(2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 4.76(1H, bs), 4.78(1H, d,  $J=14.6\text{Hz}$ ), 5.82(1H, d,  $J=14$

.6Hz), 6.60-7.59(17H, m).

【0062】

(8) N-(2-フルオロベンジル)-5-(4-ビフェニルメチル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド

5-(4-ビフェニルメチル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸(0.13 g, 0.22 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(1 ml)の氷冷した攪拌溶液に、2-フルオロベンジルアミン(0.028 ml, 0.24 mmol), シアノリン酸ジエチル(0.04 ml, 0.26 mmol), トリエチルアミン(0.037 ml, 0.26 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で48時間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して N-(2-フルオロベンジル)-5-(4-ビフェニルメチル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド(135 mg, 86 %)の非結晶性固体を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.44(9H, s), 3.03(2H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4.07(2H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4.22(2H, d,  $J=5.8\text{Hz}$ ), 4.40-4.61(2H, m), 4.71(1H, bs), 4.77(1H, d,  $J=14.6\text{Hz}$ ), 5.82(1H, d,  $J=14.6\text{Hz}$ ), 6.31(1H, t,  $J=5.8\text{Hz}$ ), 6.59-7.59(21H, m).

(9) N-(2-フルオロベンジル)-5-(4-ビフェニルメチル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩

N-(2-フルオロベンジル)-5-(4-ビフェニルメチル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド(165 mg, 0.23 mmol)の酢酸エチル(1 ml)の攪拌溶液に、4N 塩化水素酢酸エチル溶液(1 ml)を加えた。得られた混合物を室温で30分間攪拌した後、減圧下濃縮した。N-(2-フルオロベンジル)-5-(4-ビフェニルメチル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩(140 mg, 93 %)の非結晶性固体を

得た。

元素分析値  $C_{38}H_{34}N_4O_3ClF \cdot 2H_2O$  として

理論値: C, 66.61; H, 5.59; N, 8.18.

実測値: C, 66.37; H, 5.66; N, 7.93.

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.914(2H, t,  $J=7.0$ Hz), 3.92-3.99(3H, m), 4.30(2H, d,  $J=5.4$ Hz), 5.04(1H, d,  $J=15.2$ Hz), 5.66(1H, d,  $J=15.2$ Hz), 6.78-7.86(21H, m), 8.41(3H, bs), 8.63(1H, t,  $J=6.2$ Hz).

実施例2, 3は実施例1の(7)より同様にして合成した。

【0063】

## 実施例2

N-(2-クロロベンジル)-5-(4-ビフェニルメチル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩

(1) N-(2-クロロベンジル)-5-(4-ビフェニルメチル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド

5-(4-ビフェニルメチル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸(0.2 g, 0.33 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(2 ml)の氷冷した攪拌溶液に、o-クロロベンジルアミン(51 mg, 0.36 mmol), シアノリン酸ジエチル(0.060 ml, 0.4 mmol), トリエチルアミン(0.055 ml, 0.4 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で12時間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残留物をジエチルエーテルから固形化して N-(2-クロロベンジル)-5-(4-ビフェニルメチル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド(150 mg, 65 %)の非結晶性固体を得た。

$^1H$ -NMR(CDCl $_3$ )  $\delta$ : 1.44(9H, s), 3.04(2H, d,  $J=6.6$ Hz), 4.07(1H, t,  $J=6.6$ Hz), 4.21(2H, d,  $J=5.8$ Hz), 4.45-4.56(2H, m), 4.73(1H, bs), 4.77(1H, d,  $J=14$ ).

6Hz), 5.81(1H, d, J=14.6Hz), 6.41(1H, t, J=5Hz), 6.57(2H, d, J=8.4Hz), 6.80(1H, d, J=8.4Hz), 7.04-7.55(18H, m).

(2) N-(2-クロロベンジル)-5-(4-ビフェニルメチル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド

N-(2-クロロベンジル)-5-(4-ビフェニルメチル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド(160 mg, 0.22 mmol)の酢酸エチル(1 ml)の攪拌溶液に、4N 塩化水素酢酸エチル溶液(1 ml)を加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌した後、減圧下濃縮した。残留物をエチルエーテルから固形化して N-(2-クロロベンジル)-5-(4-ビフェニルメチル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩(140 mg, 97 %)の非結晶性固体を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.65-2.84(2H, m), 3.71-3.80(2H, m), 4.11(2H, d, J=5.8 Hz), 4.84(1H, d, J=15.4Hz), 5.44(1H, d, J=15.4Hz), 6.56-7.44(20H, m), 7.62(1H, d, J=7.8Hz), 8.14(3H, bs), 8.47(1H, t, J=6.2Hz).

【0064】

### 実施例3

N-(2-メトキシベンジル)-5-(4-ビフェニルメチル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩

(1) N-(2-メトキシベンジル)-5-(4-ビフェニルメチル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド

5-(4-ビフェニルメチル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸(0.2 g, 0.33 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(2 ml)の氷冷した攪拌溶液に、o-メトキシベンジルアミン(50 mg, 0.36 mmol), シアノリン酸ジエチル(0.060 ml, 0.4 mmol), トリエチルアミン(0.055 ml, 0.4 mmol)を添加した。得られた混合物を室温

で12時間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残留物をジエチルエーテルから固形化して N-(2-メトキシベンジル)-5-(4-ビフェニルメチル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド(145 mg, 61 %)の非結晶性固体を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.44(9H, s), 2.99(2H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 3.86(3H, s), 4.06(1H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 4.21(2H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 4.39-4.47(2H, m), 4.71(1H, bs), 4.74(1H, d,  $J=15.2\text{Hz}$ ), 5.82(1H, d,  $J=15.2\text{Hz}$ ), 6.41(1H, t,  $J=5\text{Hz}$ ), 6.56(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.77-7.40(19H, m).

#### 【0065】

(2) N-(2-メトキシベンジル)-5-(4-ビフェニルメチル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩

N-(2-メトキシベンジル)-5-(4-ビフェニルメチル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド(145 mg, 0.21 mmol)の酢酸エチル(1 ml)の攪拌溶液に、4規定の塩化水素酢酸エチル溶液(1 ml)を加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌した後、減圧下濃縮した。残留物をエチルエーテルから固形化して N-(2-メトキシベンジル)-5-(4-ビフェニルメチル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩(130 mg, 98 %)の非結晶性固体を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ : 2.89-2.96(2H, m), 3.81(3H, s), 3.96-4.06(3H, m), 4.13-4.31(3H, m), 5.05(1H, d,  $J=15\text{Hz}$ ), 5.67(1H, d,  $J=15\text{Hz}$ ), 6.77-7.68(20H, m), 7.85(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.30(3H, bs), 8.46(1H, t,  $J=5.0\text{Hz}$ ).

#### 【0066】

#### 実施例4

N-(2-フルオロベンジル)-5-(フェニルカルバモイルメチル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-

## アセトアミド 塩酸塩

(1) N-[2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニルアミノ]フェニル]マロナミド酸 エチルエステル

[3-(2-アミノフェニルアミノ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(5.00 g, 16.0 mmol)のテトラヒドロフラン(100 ml)の氷冷した攪拌溶液にトリエチルアミン(2.45 ml, 17.6 mmol)およびエチルマロニルクロリド(2.25 ml, 17.6 mmol)のテトラヒドロフラン(5 ml)溶液を添加した。得られた混合物を0℃で1時間攪拌した後、トリエチルアミン(0.446 ml, 3.20 mmol)およびエチルマロニルクロリド(0.410 ml, 3.20 mmol)のテトラヒドロフラン(1 ml)溶液を追加した。反応液を0℃で10分間攪拌した後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-[2-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニルアミノ]フェニルマロナミド酸 エチルエステル(3.70 g, 98.0 %)の油状物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.27(3H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 1.46(9H, s), 3.45(2H, s), 4.17(2H, q,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 4.21(2H, d,  $J=4.4\text{Hz}$ ), 4.75(1H, bs), 5.84(1H, bs), 6.81(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.05-7.31(5H, m), 7.77(1H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 9.20(1H, bs).

(2) N-[2-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニルアミノ]フェニルマロナミド酸

N-[2-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニルアミノ]フェニルマロナミド酸 エチルエステル(6.60 g, 15.4 mmol)のテトラヒドロフラン(30 ml)とメタノール(90 ml)の氷冷した攪拌溶液に1規定 水酸化ナトリウム水溶液(33 ml, 33 mmol)を添加した。得られた混合物を0℃で10分間、室温で3時間攪拌した。

反応液に水を加えて、ジイソプロピルエーテルで洗浄した。硫酸水素カリウム(4.49 g, 33 mmol)を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、N-[2-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニルアミノ]フェニルマロナミド酸 (5.98 g, 97.2 %)の油状物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.45(9H, s), 3.36(2H, s), 4.16(2H, d,  $J=5.8\text{Hz}$ ), 5.03(1H



, bs), 6.60(1H, bs), 6.70(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.01-7.25(5H, m), 7.78(1H, d,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 9.04(1H, bs).

【0067】

(3) 1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン

N-[2-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニルアミノ]フェニルマロナミド酸(5.88 g, 14.7 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(250 ml)の氷冷した攪拌溶液に4-ジメチルアミノピリジン(1.80 g, 14.7 mmol)と塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(8.47 g, 44.2 mmol)を添加した。得られた混合物を0℃で15分間、室温で18時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して 1-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン(6.11 g, 58.2 %)の油状物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.46(9H, s), 3.54(2H, s), 4.33(2H, d,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 4.93(1H, t,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 6.90-7.52(8H, m), 8.93(1H, bs).

(4) 5-(メトキシカルボニルメチル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン

1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン(2.0 g, 5.2 mmol)のアセトニトリル(100 ml)の攪拌懸濁液にベンジルトリエチルアンモニウム クロリド(0.56 g, 2.4 mmol), 粉末状炭酸カリウム(1.8 g, 13 mmol)とブromo酢酸メチル(0.83 ml, 8.7 mmol)を添加した。反応混合物を90℃で1.5時間攪拌後、反応液を冷却して不溶物をろ別した。ろ液を減圧下濃縮して残留物に水に加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して 5-(メトキシカルボニルメチル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン(1.4 g, 62 %)の油状物を得

た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.46(9H, s), 3.53(1H, d,  $J=12.0\text{Hz}$ ), 3.61(1H, d,  $J=12.0\text{Hz}$ ), 3.78(3H, s), 4.32(2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 4.61(1H, d,  $J=17.2\text{Hz}$ ), 4.80(1H, d,  $J=17.2\text{Hz}$ ), 4.86(1H, bs), 6.95(1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.11-7.36(7H, m).

【0068】

(5) 5-(メトキシカルボニルメチル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 メチルエステル

5-(メトキシカルボニルメチル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン(2.0 g, 4.7 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(20 ml)の攪拌溶液に60% 油性水素化ナトリウム(410 mg, 10 mmol)を添加した。室温で10分攪拌後、ブromo酢酸ベンジル(0.89 ml, 5.6 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で10分間攪拌後、反応液を氷水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して 5-(メトキシカルボニルメチル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 ベンジルエステル(1.3 g, 46 %)の油状物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.46(9H, s), 3.05-3.33(2H, m), 3.74(3H, s), 3.99(1H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 4.32(1H, d,  $J=5.8\text{Hz}$ ), 4.53(2H, d,  $J=17.6\text{Hz}$ ), 4.84(1H, bs), 4.88(1H, d,  $J=17.6\text{Hz}$ ), 5.09(1H, d,  $J=12.6\text{Hz}$ ), 5.16(1H, d,  $J=12.6\text{Hz}$ ), 6.97(1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.11-7.33(12H, m).

(6) 5-(メトキシカルボニルメチル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸

5-(メトキシカルボニルメチル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 ベンジルエステル(1.3 g, 2.1 mmol)のメタノール(30 ml)の攪拌懸濁液に5% 炭素担持パラジウム(0.13 g)を添加した。得られた混合物を常温常圧条件下に1

時間水素添加した。触媒をろ別して、ろ液を減圧下濃縮した。5-(メトキシカルボニルメチル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸(1.1 g, 98 %)の油状物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.45(9H, s), 3.01-3.32(2H, m), 3.74(3H, s), 3.93(1H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4.31(2H, bs), 4.56(1H, d,  $J=17.2\text{Hz}$ ), 4.88(1H, d,  $J=17.2\text{Hz}$ ), 4.93(1H, bs), 6.99(1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.13-7.36(7H, m).

【0069】

(7) N-(2-フルオロベンジル)-5-(メトキシカルボニルメチル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド

5-(メトキシカルボニルメチル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸(1.1 g, 2.11 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(20 ml)の氷冷した攪拌溶液に、2-フルオロベンジルアミン(0.29 ml, 2.5 mmol), シアノリン酸ジエチル(0.41 ml, 2.7 mmol), トリエチルアミン(0.382 ml, 2.74 mmol)を添加した。得られた混合物を0℃で1時間、室温で12時間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残留物をジエチルエーテルから固形化してN-(2-フルオロベンジル)-5-(メトキシカルボニル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド(960 mg, 73.3 %)の非結晶性固体を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.46(9H, s), 2.86-3.11(2H, m), 3.73(3H, s), 4.07(1H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4.32(2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 4.74(2H, t,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 4.72(1H, d,  $J=17.2\text{Hz}$ ), 4.87(1H, bs), 4.90(1H, d,  $J=17.2\text{Hz}$ ), 6.29(1H, bs), 6.94-7.33(12H, m).

(8) N-(2-フルオロベンジル)-5-(カルボキシメチル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド

N-(2-フルオロベンジル)-5-(メトキシカルボニルメチル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド(0.71 g, 1.15 mmol)のテトラヒドロフラン(10 ml)とメタノール(10 ml)の攪拌溶液に1規定 水酸化ナトリウム水溶液(2.3 ml, 2.3 mmol)を添加した。得られた混合物を60℃で2時間攪拌した。反応液を冷却後、水と硫酸水素カリウム(0.313 g, 2.30 mmol)を添加した。酢酸エチルで抽出して、水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮してN-(2-フルオロベンジル)-5-(カルボキシメチル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド(0.69 g, 99.3 %)の油状物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.44(9H, s), 2.84(1H, dd,  $J=5.8, 15.0\text{Hz}$ ), 3.05(1H, dd,  $J=7.6, 15.0\text{Hz}$ ), 4.04(2H, dd,  $J=5.8, 7.6\text{Hz}$ ), 4.18(2H, bs), 4.31-4.57(3H, m), 4.97(1H, d,  $J=17.2\text{Hz}$ ), 5.39(1H, bs), 6.55(1H, bs), 6.74-7.42(17H, m).

【0070】

(9) N-(2-フルオロベンジル)-5-(フェニルカルバモイルメチル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド

N-(2-フルオロベンジル)-5-(カルボキシメチル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド(200 mg, 0.331 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(2 ml)の攪拌溶液に、アニリン(0.0603 ml, 0.662 mmol), 4-ジメチルアミノピリジン(4.0 mg, 0.0331 mmol)と塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(95.2 mg, 0.497 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で24時間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をジエチルエーテルから固形化してN-(2-フルオロベンジル)-5-(フェニルカルバモイルメチル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド(168 mg, 74.7 %)の非結晶性固体を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.46(9H, bs), 2.93-3.19(2H, m), 4.12(1H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.23(2H, d,  $J=5.8\text{Hz}$ ), 4.37(1H, d,  $J=15.4\text{Hz}$ ), 4.41-4.58(2H, m), 4.75(1H, bs), 4.85(1H, d,  $J=15.4\text{Hz}$ ), 6.35(1H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 6.92-7.55(17H, m).

(10) N-(2-フルオロベンジル)-5-(フェニルカルバモイルメチル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩

N-(2-フルオロベンジル)-5-(フェニルカルバモイルメチル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド(128 mg, 0.29 mmol)の酢酸エチル(1 ml)の攪拌溶液に、4規定の塩化水素酢酸エチル溶液(1 ml)を加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌した後、減圧下濃縮した。残留物をエチルエーテルから結晶化して N-(2-フルオロベンジル)-5-(フェニルカルバモイルメチル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩(110 mg, 94 %)の結晶を得た。

融点212-215°C

元素分析値  $\text{C}_{33}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_4\text{ClF}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$  として

理論値: C, 60.78; H, 5.41; N, 10.74.

実測値: C, 60.73; H, 5.48; N, 10.79.

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.86(2H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 3.94(1H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 4.07(2H, bs), 4.28(2H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 4.72(1H, d,  $J=16.2\text{Hz}$ ), 5.07(1H, d,  $J=16.2\text{Hz}$ ), 6.90(1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.02-7.68(16H, m), 8.39(3H, bs), 8.60(1H, t,  $J=5.2\text{Hz}$ ).

【0071】

実施例5

N-(2-フルオロベンジル)-5-(4-ベンゾイルアミノベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩

(1) 5-(4-ニトロベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン

1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン(1.8 g, 4.7 mmol)のアセトニトリル(100 ml)の攪拌懸濁液にベンジルトリエチルアンモニウム クロリド(0.5 g, 2.2 mmol), 粉末状炭酸カリウム(1.6 g, 11.8 mmol)と4-ニトロベンジルクロリド(1.4 g, 7.9 mmol)を添加した。反応混合物を90℃で2時間攪拌後、反応液を冷却して不溶物をろ別した。ろ液を減圧下濃縮して残留物に水に加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して 5-(4-ニトロベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン(1.9 g, 79 %)の油状物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.47(9H, s), 3.60(2H, s), 4.30(2H, d,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 4.89(1H, bs), 4.93(1H, d,  $J=15.4\text{Hz}$ ), 5.77(1H, d,  $J=15.4\text{Hz}$ ), 6.82(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.89(2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.08-7.42(7H, m), 8.14(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ).

(2) 5-(4-アミノベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン

5-(4-ニトロベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン(1.7 g, 3.2 mmol)のメタノール(50 ml)の攪拌懸濁液に5% 炭素担持パラジウム(0.2 g)を添加した。得られた混合物を常温常圧条件下に1時間水素添加した。触媒をろ別して、ろ液を減圧下濃縮した。5-(4-アミノベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン(1.2 g, 79 %)の油状物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.46(9H, s), 3.50(2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 3.70(2H, bs), 4.26(2H, d,  $J=5.8\text{Hz}$ ), 4.53(1H, d,  $J=14.6\text{Hz}$ ), 4.83(1H, bs), 5.75(1H, d,  $J=14.6\text{Hz}$ ), 6.51(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.67(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.81(1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 6.94(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.06(1H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.17-7.28(3H, m), 7.48(1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ).

【0072】

(3) 5-[4-(ベンジリデンアミノ)ベンジル]-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン

5-(4-アミノベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン(1.1 g, 2.3 mmol)のメタノール(20 ml)の攪拌溶液にベンズアルデヒド(0.46 ml, 4.5 mmol)と酢酸(0.013 ml, 0.23 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。反応液にジエチルエーテルを加えて析出した沈殿をろ取した。5-[4-(ベンジリデンアミノ)ベンジル]-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン(1.1 g, 81 %)の固体を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.43(9H, s), 3.57(2H, s), 4.25(2H, d,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 4.76(1H, d,  $J=15.2\text{Hz}$ ), 4.79(1H, bs), 5.82(1H, d,  $J=15.2\text{Hz}$ ), 6.77-7.92(17H, m), 8.41(1H, bs).

(4) 5-[4-(ベンジリデンアミノ)ベンジル]-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 メチルエステル

5-[4-(ベンジリデンアミノ)ベンジル]-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン(1.1 g, 1.8 mmol)のジメチルホルムアミド(10 ml)の攪拌溶液に60% 油性水素化ナトリウム(160 mg, 4.0 mmol)を添加した。室温で10分攪拌後、プロモ酢酸メチル(0.21 ml, 2.2 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で10分間攪拌後、反応液を氷水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残留物を酢酸エチル-ジエチルエーテル-ジイソプロピルエーテルから固形化して 5-[4-(ベンジリデンアミノ)ベンジル]-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 メチルエステル(0.57 g, 48 %)の非結晶性固体を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.42(9H, s), 3.17(2H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.70(3H, s), 3.96(1H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.24(2H, d,  $J=5.8\text{Hz}$ ), 4.79(1H, d,  $J=14.6\text{Hz}$ ), 4.83(1H, bs), 5.78(1H, d,  $J=14.6\text{Hz}$ ), 6.73(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.85(1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.07-7.91(14H, m), 8.40(1H, bs).

【0073】

(5) 5-(4-アミノベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸メチルエステル

5-[4-(ベンジリデンアミノ)ベンジル]-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸メチルエステル(0.46 g, 0.71 mmol)のメタノール(8 ml)の攪拌溶液に1規定塩酸(0.71 ml, 0.71 mmol)を添加した。室温で1時間攪拌後、1規定水酸化ナトリウム水溶液(0.71 ml, 0.71 mmol)を添加した。反応液を酢酸エチルで抽出して抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残留物をジイソプロピルエーテルから固形化して 5-(4-アミノベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸メチルエステル(0.34 g, 86 %)の非結晶性固体を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.46(9H, s), 3.14(2H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.64(2H, bs), 3.69(3H, s), 3.91(1H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4.26(2H, d,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 4.56(1H, d,  $J=14.4\text{Hz}$ ), 4.83(1H, bs), 5.74(1H, d,  $J=14.4\text{Hz}$ ), 6.50(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.62(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.84(1H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 6.91(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.06-7.31(4H, m), 7.52(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ).

(6) 5-(4-ベンゾイルアミノベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸メチルエステル

5-(4-アミノベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸メチルエステル(0.15 mg, 0.27 mmol)のテトラヒドロフラン(3 ml)の攪拌溶液にトリエ



チルアミン(0.049 ml, 0.35 mmol)とベンゾイルクロリド(0.041 ml, 0.35 mmol)を添加した。反応混合物を室温で30分間攪拌後、反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残留物をジイソプロピルエーテルから固形化して 5-(4-ベンゾイルアミノベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 メチルエステル(170 mg, 96 %)の非結晶性固体を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.41(9H, s), 3.15(2H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 3.69(3H, s), 3.95(1H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 4.20(2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 4.73(1H, d,  $J=15.0\text{Hz}$ ), 4.93(1H, bs), 5.75(1H, d,  $J=15.0\text{Hz}$ ), 6.69(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.86(1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.08-7.52(12H, m), 7.89(2H, d,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 8.07(1H, bs).

【0074】

(7) 5-(4-ベンゾイルアミノベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸

5-(4-ベンゾイルアミノベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 メチルエステル(170 mg, 0.26 mmol)のテトラヒドロフラン(3 ml)とメタノール(3 ml)の攪拌溶液に1規定 水酸化ナトリウム水溶液(0.51 ml, 0.51 mmol)を添加した。得られた混合物を60℃で2.5時間攪拌した。反応液を冷却後、水と硫酸水素カリウム(70 mg, 0.51 mmol)を添加した。酢酸エチルで抽出して、水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、5-(4-ベンゾイルアミノベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸(160 mg, 96 %)の非結晶性固体を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.45(9H, s), 3.10(1H, dd,  $J=7.8, 17.4\text{Hz}$ ), 3.28(1H, dd,  $J=7.8, 17.4\text{Hz}$ ), 3.97(1H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 4.24(1H, bs), 4.86(1H, d,  $J=15.4\text{Hz}$ ), 5.02(1H, bs), 5.39(1H, d,  $J=15.4\text{Hz}$ ), 6.78(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.89(1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.03-7.54(12H, m), 7.87(2H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 8.42(1H, bs).

(8) N-(2-フルオロベンジル)-5-(4-ベンゾイルアミノベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド

5-(4-ベンゾイルアミノベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸(160 mg, 0.25 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(2 ml)の氷冷した攪拌溶液に、2-フルオロベンジルアミン(0.044 ml, 0.30 mmol), シアノリン酸ジエチル(0.48 ml, 0.32 mmol), トリエチルアミン(0.045 ml, 0.32 mmol)を添加した。得られた混合物を0℃で30分間、室温で12時間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残留物をジエチルエーテルから固形化してN-(2-フルオロベンジル)-5-(4-ベンゾイルアミノベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド(133 mg, 71 %)の非結晶性固体を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.40(9H, s), 2.97(2H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4.04(1H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4.21(2H, bs), 4.40-4.59(2H, m), 4.68(1H, d,  $J=14.0\text{Hz}$ ), 4.97(1H, bs), 5.75(1H, d,  $J=14.0\text{Hz}$ ), 6.42(1H, bs), 6.61(2H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 6.82(1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.00-7.58(16H, m), 7.87(2H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 8.11(1H, bs).

【0075】

(9) N-(2-フルオロベンジル)-5-(4-ベンゾイルアミノベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩

N-(2-フルオロベンジル)-5-(4-ベンゾイルアミノベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド(130 mg, 0.17 mmol)の酢酸エチル(1 ml)の攪拌溶液に、4規定の塩化水素酢酸エチル溶液(1 ml)を加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌した後、減圧下濃縮した。残留物をエチルエーテルから固形化して N-(2-フルオロベンジル)-5-(4-ベンゾイルアミノベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼ

ピン-3-アセトアミド 塩酸塩(110 mg, 97 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値  $C_{39}H_{35}N_5O_4ClF \cdot H_2O$  として

理論値: C, 65.96; H, 5.25; N, 9.86.

実測値: C, 65.71; H, 5.36; N, 9.66.

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.78-3.02(2H, m), 3.93(1H, t,  $J=6.8$ Hz), 3.99(2H, d,  $J=5.6$ Hz), 4.30(2H, d,  $J=5.8$ Hz), 4.94(1H, d,  $J=15.4$ Hz), 5.59(1H, d,  $J=15.4$ Hz), 6.78-7.80(19H, m), 7.98(2H, d,  $J=6.2$ Hz), 8.37(3H, bs), 8.62(1H, t,  $J=5.8$ Hz), 10.34(1H, bs).

【0076】

#### 実施例6

N-(2-フルオロベンジル)-5-(4-メタンスルホニルアミノベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩

(1) 5-(4-メタンスルホニルアミノベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 メチルエステル

5-(4-アミノベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 メチルエステル(0.15 mg, 0.27 mmol)のテトラヒドロフラン(3 ml)の攪拌溶液にトリエチルアミン(0.049 ml, 0.35 mmol)とメタンスルホニルクロリド(0.027 ml, 0.35 mmol)を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌後、ジメチルアミノピリジン(43 mg, 0.35 mmol), トリエチルアミン(0.049 ml, 0.35 mmol)とメタンスルホニルクロリド(0.027 ml, 0.35 mmol)を添加した。得られた混合物を更に室温で1時間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して 5-(4-メタンスルホニルアミノベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 メチルエステル(75 mg, 44 %)の油状物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.45(9H, s), 2.91(3H, s), 3.19(2H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.69(3H, s), 3.94(1H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4.22(2H, d,  $J=5.8\text{Hz}$ ), 4.65(1H, d,  $J=14.8\text{Hz}$ ), 5.38(1H, bs), 5.75(1H, d,  $J=14.8\text{Hz}$ ), 6.57(2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 6.85-7.34(9H, m), 7.52(1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.61(1H, bs).

(2) 5-(4-メタンスルホニルアミノベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸

5-(4-メタンスルホニルアミノベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 メチルエステル(75 mg, 0.12 mmol)のテトラヒドロフラン(2 ml)とメタノール(2 ml)の攪拌溶液に1規定 水酸化ナトリウム水溶液(0.47 ml, 0.47 mmol)を添加した。得られた混合物を60℃で2時間攪拌した。反応液を冷却後、水と硫酸水素カリウム(64 mg, 0.47 mmol)を添加した。酢酸エチルで抽出して、水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、5-(4-メタンスルホニルアミノベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸(63 mg, 98 %)の結晶を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.40(9H, s), 2.77-2.89(2H, m), 2.94(3H, s), 3.78(1H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4.10(2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 4.92(1H, d,  $J=15.0\text{Hz}$ ), 5.52(1H, d,  $J=15.0\text{Hz}$ ), 6.65-7.38(11H, m), 7.75(1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 9.65(1H, bs), 9.74(1H, bs).

【0077】

(3) N-(2-フルオロベンジル)-5-(4-メタンスルホニルアミノベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド

5-(4-メタンスルホニルアミノベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸(60 mg, 0.096 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(2 ml)の氷冷した攪拌溶液に、2-フルオロベンジルアミン(0.013 ml, 0.12 mmol), シアノリン酸

ジエチル(0.019 ml, 0.13 mmol), トリエチルアミン(0.017 ml, 0.13 mmol)を添加した。得られた混合物を0℃で1時間、室温で12時間撹拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残留物をジエチルエーテルから固形化してN-(2-フルオロベンジル)-5-(4-メタンスルホニルアミノベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド(38 mg, 54 %)の非結晶性固体を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.44(9H, s), 2.82(3H, s), 2.98-3.11(2H, m), 4.10(1H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 4.27(2H, bs), 4.38-4.54(4H, m), 5.71(1H, bs), 5.83(1H, d,  $J=14.4\text{Hz}$ ), 5.71(1H, bs), 5.83(1H, d,  $J=14.4\text{Hz}$ ), 6.3(2H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 6.78-7.35(13H, m), 7.54(2H, d,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 7.84(1H, bs).

(4) N-(2-フルオロベンジル)-5-(4-メタンスルホニルアミノベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩

N-(2-フルオロベンジル)-5-(4-メタンスルホニルアミノベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド(38 mg, 0.06 mmol)の酢酸エチル(1 ml)の撹拌溶液に、4規定の塩化水素酢酸エチル溶液(1 ml)を加えた。得られた混合物を室温で1時間撹拌した後、減圧下濃縮した。残留物をエチルエーテルから固形化して N-(2-フルオロベンジル)-5-(4-メタンスルホニルアミノベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩(30 mg, 76 %)の非結晶性固体を得た。 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ : 2.85-2.92(2H, m), 2.96(3H, s), 3.92(1H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.04(2H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.29(1H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 4.93(1H, d,  $J=14.8\text{Hz}$ ), 5.54(1H, d,  $J=14.8\text{Hz}$ ), 6.75-7.48(15H, m), 7.77(1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 8.30(3H, bs), 8.61(1H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 9.77(1H, bs).

【0078】

#### 実施例7

N-(2-フルオロベンジル)-5-[2-(4-ビフェニル)エチル]-1-(4-アミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド

エニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩

(1) N-メチル-N-メトキシ-4-ビフェニルアセトアミド

4-ビフェニル酢酸(4.9 g, 15.6 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(140 ml)溶液にN,O-ジメチルヒドロキシアミン 塩酸塩(6.2 g, 64 mmol), トリエチルアミン(8.9 ml, 64 mmol)と塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(13.5 g, 70 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で3時間攪拌した。

反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をジイソプロピルエーテルから固形化して N-メチル-N-メトキシ-4-ビフェニルアセトアミド(7.6 g, 48 %)の非結晶性固体を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 3.21(3H, s), 3.65(3H, s), 3.82(2H, s), 7.26-7.61(9H, m)

(2) 4-ビフェニルアセトアルデヒド

N-メチル-N-メトキシ-4-ビフェニルアセトアミド(5.0 g, 20.5 mmol)のテトラヒドロフラン(100 ml)溶液に-70~-60℃で1M 水素化ジイソプロピルアルミニウムのトルエン溶液(25.5 ml, 25.5 mmol)を滴下した。その温度で30分間攪拌した後、反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を1規定 塩酸、水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、4-ビフェニルアセトアルデヒド(4 g, 100%)の油状物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 3.74(2H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 7.12-7.62(9H, m), 9.80(1H, t,  $J=2.2\text{Hz}$ ).

【0079】

(3) [4-[2-[2-(4-ビフェニル)エチルアミノ]フェニルアミノ]ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル

[4-(2-アミノフェニルアミノ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(4.9 g, 15.6 mmol), 4-ビフェニルアセトアルデヒドのメタノール溶液(125 ml)に酢酸(1.8 ml, 31 mmol)とシアノ水素化ホウ素ナトリウム(1.2 g, 19.5 mmol)を添加した。その後、60℃で1時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残

留物をジイソプロピルエーテルから固形化して [4-[2-[2-(4-ビフェニル)エチルアミノ]フェニルアミノ]ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル (3.2 g, 42 %) の固体を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.45 (9H, s), 2.92 (2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.43 (2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4.17 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 4.19 (1H, s), 4.77 (1H, bs), 4.99 (1H, bs), 6.60-7.58 (17H, m).

(4) N-[2-(4-ビフェニル)エチル]-N-[2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニルアミノ]フェニル]マロナミド酸 エチルエステル

[3-[2-[2-(4-ビフェニル)エチルアミノ]フェニルアミノ]ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル (3.0 g, 6.1 mmol) のテトラヒドロフラン (50 ml) の氷冷した攪拌溶液にトリエチルアミン (0.93 ml, 6.7 mmol) およびエチルマロニルクロリド (0.86 ml, 6.7 mmol) を添加した。得られた混合物を  $0^\circ\text{C}$  で 1 時間攪拌した後、トリエチルアミン (0.47 ml, 3.3 mmol) およびエチルマロニルクロリド (0.43 ml, 3.3 mmol) を追加した。反応液を  $0^\circ\text{C}$  で 10 分間攪拌した後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-[2-(4-ビフェニル)エチル]-N-[2-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニルアミノ]フェニルマロナミド酸 エチルエステル (3.4 g, 92 %) の油状物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.18 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.46 (9H, s), 2.91-3.14 (2H, m), 3.22 (1H, d,  $J=15.8\text{Hz}$ ), 3.34 (1H, d,  $J=15.8\text{Hz}$ ), 3.66-3.80 (2H, m), 4.13 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.24 (2H, d,  $J=5.8\text{Hz}$ ), 4.76 (1H, bs), 6.03 (1H, bs), 6.84-7.56 (17H, m).

【0080】

(5) N-[2-(4-ビフェニル)エチル]-N-[2-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニルアミノ]フェニルマロナミド酸

N-[2-(4-ビフェニル)エチル]-N-[2-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニルアミノ]フェニルマロナミド酸 エチルエステル (3.3 g, 5.4 mmol) のテトラヒドロフラン (10 ml) とメタノール (30 ml) の氷冷した攪拌溶液に 1 規定 水酸化ナトリウム水溶液 (11 ml, 11 mmol) を添加した。得られた混合物を  $0^\circ\text{C}$  で 10 分

間、室温で3時間攪拌した。反応液に水を加えて、ジイソプロピルエーテルで洗浄した。硫酸水素カリウム(1.5 g, 11 mmol)を添加し、酢酸エチルで抽出した。

抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、N-[2-(4-ビフェニル)エチル]-N-[2-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニルアミノ]フェニルマロナミド酸 (2.3 g, 74 %)の油状物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.45(9H, s), 2.84-3.18(2H, m), 3.23(2H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 3.88-4.02(2H, m), 4.22(2H, d,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 4.82(1H, bs), 5.48(1H, bs), 6.88-7.58(17H, m).

(6) 5-[2-(4-ビフェニル)エチル]-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン

N-[2-(4-ビフェニル)エチル]-N-[2-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニルアミノ]フェニルマロナミド(2.25 g, 3.9 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(50 ml)の氷冷した攪拌溶液に4-ジメチルアミノピリジン(47 mg, 0.39 mmol)と塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(0.82 g, 4.3 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で12時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、5-[2-(4-ビフェニル)エチル]-1-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン(1.0 g, 47 %)の油状物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.46(9H, s), 3.59(2H, s), 2.98-3.08(2H, m), 3.51(2H, s), 3.85-3.99(1H, m), 4.24(2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 4.27-4.87(2H, m), 6.89-7.55(17H, m).

【0081】

(7) 5-[2-(4-ビフェニル)エチル]-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸メチルエステル

5-[2-(4-ビフェニル)エチル]-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン(0.95



g, 1.7 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)の攪拌溶液に60% 油性水素化ナトリウム(0.15 g, 3.7 mmol)を添加した。室温で10分攪拌後、ブromo酢酸メチル(0.19 ml, 2.0 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で10分間攪拌後、反応液を氷水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、5-[2-(4-ビフェニル)エチル]-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸メチルエステル(0.61 g, 57 %)の油状物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.46(9H, s), 3.00(2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 3.90-4.01(1H, m), 3.15(2H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.70(3H, s), 3.89(1H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.24(2H, d,  $J=5.8\text{Hz}$ ), 4.69-4.79(2H, m), 6.89-7.55(17H, m).

(8) 5-[2-(4-ビフェニル)エチル]-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸

5-[2-(4-ビフェニル)エチル]-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸メチルエステル(0.5 g, 0.79 mmol)のテトラヒドロフラン(5 ml)とメタノール(5 ml)の攪拌溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液(1.6 ml, 1.6 mmol)を添加した。得られた混合物を60℃で2時間攪拌した。反応液を冷却後、水と硫酸水素カリウム(5.4 g, 40 mmol)を添加した。酢酸エチルで抽出して、水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、5-[2-(4-ビフェニル)エチル]-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸(0.43 g, 89 %)の非結晶性固体を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.45(9H, s), 3.00(2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 3.13-3.23(2H, m), 3.84(2H, m), 3.84(1H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 3.91-4.03(1H, m), 4.24(2H, d,  $J=5.8\text{Hz}$ ), 4.68-4.82(2H, m), 6.88-7.55(17H, m).

【0082】

(9) N-(2-フルオロベンジル)-5-[2-(4-ビフェニル)エチル]-1-(4-tert-ブトキ

シカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド

5-[2-(4-ビフェニル)エチル]-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸(0.25 g, 0.40 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(3 ml)の氷冷した攪拌溶液に、2-フルオロベンジルアミン(0.055 ml, 0.48 mmol)、シアノリン酸ジエチル(0.078 ml, 0.52 mmol)、トリエチルアミン(0.073 ml, 0.52 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で12時間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。

抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して N-(2-フルオロベンジル)-5-[2-(4-ビフェニル)エチル]-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド(200 mg, 68 %)の非結晶性固体を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.46(9H, s), 3.00(2H, d,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 3.78-4.02(2H, m), 4.24(2H, d,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 4.49(2H, t,  $J=5.0\text{Hz}$ ), 4.66-4.78(2H, m), 6.37(1H, bs), 5.94(1H, d,  $J=14.8\text{Hz}$ ), 6.84-7.54(21H, m).

(10) N-(2-フルオロベンジル)-5-[2-(4-ビフェニル)エチル]-1-(4-アミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩

N-(2-フルオロベンジル)-5-[2-(4-ビフェニル)エチル]-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド(158 mg, 0.22 mmol)の酢酸エチル(1 ml)の攪拌溶液に、4規定の塩化水素酢酸エチル溶液(1 ml)を加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌した後、減圧下濃縮した。残留物をエチルエーテルから結晶化して N-(2-フルオロベンジル)-5-[2-(4-ビフェニル)エチル]-1-(4-アミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩(140 mg, 94 %)の結晶を得た。

融点165-167℃

元素分析値  $\text{C}_{39}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_3\text{ClF}\cdot\text{H}_2\text{O}$  として

理論値: C, 68.76; H, 5.62; N, 8.22.

実測値: C, 68.72; H, 5.53; N, 8.02.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.79-2.94(4H, m), 3.87(1H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 3.96-4.12(3H, m), 4.29(2H, d,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 4.46-4.68(1H, m), 6.88(1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.05-7.65(19H, m), 7.79(1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 8.32(3H, bs), 8.60(1H, t,  $J=5.8\text{Hz}$ ).

【0083】

#### 実施例8

N-(2-フルオロベンジル)-5-(4-ビフェニルメチル)-1-(イソインドリン-5-イル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩

##### (1) 5-アミノ-2-tert-ブトキシカルボニルイソインドリン

4-ニトロオルトキシレン(25.5 g)を120~130℃に加熱しながら、臭素(18.2 ml)をゆっくりと滴下した。滴下終了後、反応液を冷却し酢酸エチル(200 ml)で希釈した。得られた混合物を水洗して無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残留物をエタノール(500 ml)に溶解した。そこに炭酸カリウム(70 g)と $\alpha$ -アミノジフェニルメタン(31 g)を添加して、3時間加熱還流下に撹拌した。反応液を冷却後、不溶物をろ別して、ろ液を減圧下濃縮した。残留物を酢酸エチル(200 ml)に溶解した後、1規定水酸化ナトリウム水溶液と水で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して残留物をジイソプロピルエーテルから結晶化した。結晶をろ取して2-ジフェニルメチル-5-ニトロイソインドリン(12.9 g)を得た。[融点 154-155℃.  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.91(4H, s), 4.67(1H, s), 7.18-7.38(7H, m), 7.50-7.58(4H, m), 7.95-8.15(2H, m).]

次いで、2-ジフェニルメチル-5-ニトロイソインドリン(12.8 g)をメタノール(200 ml)に溶解して、4規定塩化水素 酢酸エチル溶液(20 ml)と10% 炭素担持パラジウムを添加した。得られる混合物を常温常圧条件下に水素添加した。反応終了後、触媒をろ別して、ろ液を減圧下濃縮した。残留物を水とテトラヒドロフラン混合液(1/1=v/v)(200 ml)に溶解して、1規定水酸化ナトリウム水溶液(120 ml)を加えた。得られた混合物に二炭酸ジ-tert-ブチル(9.3 g)を加えて室温で2時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで抽出した後、抽出液を無水硫酸マグネシウム

で乾燥して、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して 5-アミノ-2-tert-ブトキシカルボニルイソインドリン (7.7 g) の油状物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.51(9H, s), 3.65(2H, bs), 4.50-4.63(4H, m), 6.52-6.64(2H, m), 6.95-7.08(1H, m).

(2) 5-(2-ニトロフェニルアミノ)-2-tert-ブトキシカルボニルイソインドリン

5-アミノ-2-tert-ブトキシカルボニルイソインドリン (5.3 g, 22.6 mmol), o-フルオロニトロベンゼン (7.15 ml, 22.6 mmol) と炭酸カリウム (3.12 g, 22.6 mmol) のジメチルホルムアミド (10 ml) 懸濁液を、窒素雰囲気下 145°C で 2 時間攪拌した。反応混合物を冷却後、酢酸エチルで希釈して水洗した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して 5-(2-ニトロフェニルアミノ)-2-tert-ブトキシカルボニルイソインドリンの油状物 (4.9 g, 61 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.53(9H, s), 4.67(2H, s), 4.70(2H, s), 6.76(1H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 7.15-7.41(5H, m), 8.20(1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 9.47(1H, bs).

【0084】

(3) 5-(2-アミノフェニルアミノ)-2-tert-ブトキシカルボニルイソインドリン

5-(2-ニトロフェニルアミノ)-2-tert-ブトキシカルボニルイソインドリン (4.8 g, 13.5 mmol) のメタノール (200 ml) 溶液に 5% 炭素担持パラジウム (0.5 g) を添加した。得られる混合物を常温常圧条件下に 2 時間水素添加した。触媒をろ別して、ろ液を減圧下濃縮した。5-(2-アミノフェニルアミノ)-2-tert-ブトキシカルボニルイソインドリン (4.2 g, 95 %) の油状物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.50(9H, s), 3.48(2H, bs), 4.55(2H, s), 4.58(2H, s), 5.22(1H, bs), 6.56-7.11(7H, m).

(4) 5-[2-(4-ビフェニルメチルアミノ)フェニルアミノ]-2-tert-ブトキシカルボニルイソインドリン

5-(2-アミノフェニルアミノ)-2-tert-ブトキシカルボニルイソインドリン (4.1 g, 12.5 mmol), 4-フェニルベンズアルデヒド (3.0 g, 16.4 mmol) のメタノール溶液 (125 ml) に酢酸 (1.4 ml, 25 mmol) とシアノ水素化ホウ素ナトリウム (1g, 16.

4 mmol)を添加した。その後、60℃で1時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、沈殿した固体をろ取した。5-[2-(4-ビフェニルメチルアミノ)フェニルアミノ]-2-tert-ブトキシカルボニルイソインドリン(6 g, 98 %)の固体状物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.50(9H, s), 4.39(2H, s), 4.56(2H, s), 4.60(2H, s), 4.75(1H, bs), 6.57-7.59(16H, m).

【0085】

(5) N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-(2-tert-ブトキシカルボニルイソインドリン-5-イルアミノ)フェニル]マロナミド酸 エチルエステル

5-[2-(4-ビフェニルメチルアミノ)フェニルアミノ]-2-tert-ブトキシカルボニルイソインドリン(4.6 g, 9.3 mmol)の酢酸エチル(500 ml)の氷冷した攪拌溶液にトリエチルアミン(1.4 ml, 10.2 mmol)およびエチルマロニルクロリド(1.3 ml, 10.2 mmol)を添加した。得られた混合物を0℃で1時間攪拌した後、反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-(2-tert-ブトキシカルボニルイソインドリン-5-イルアミノ)フェニル]マロナミド酸 エチルエステル(3.8 g, 71 %)の油状物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.09(3H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 1.52(9H, s), 3.25(1H, d,  $J=15.8\text{Hz}$ ), 3.34(1H, d,  $J=15.8\text{Hz}$ ), 4.09(2H, q,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 4.43-4.77(5H, m), 5.08-5.27(1H, m), 5.60(0.5H, s), 5.70(0.5H, s), 6.52-7.51(16H, m).

(6) N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-(2-tert-ブトキシカルボニルイソインドリン-5-イルアミノ)フェニル]マロナミド酸

N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-(2-tert-ブトキシカルボニルイソインドリン-5-イルアミノ)フェニル]マロナミド酸 エチルエステル(3.7g, 6.1mmol)のテトラヒドロフラン(10 ml)とメタノール(30 ml)の氷冷した攪拌溶液に1規定 水酸化ナトリウム水溶液(12 ml, 12 mmol)を添加した。得られた混合物を0℃で20分間、室温で2時間攪拌した。反応液に水を加えて、ジイソプロピルエーテルで洗浄した。硫酸水素カリウム(1.6 g, 12 mmol)を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、N-(4-

ビフェニルメチル)-N-[2-(2-tert-ブトキシカルボニルイソインドリン-5-イルアミノ)フェニル]マロナミド酸 (2.5 g, 70 %)の油状物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.51(9H, s), 3.26(2H, s), 4.27-4.54(5H, m), 5.54(0.5H, d,  $J=13.6\text{Hz}$ ), 5.65(0.5H, d,  $J=13.2\text{Hz}$ ), 6.31(0.5H, bs), 6.51(0.5H, bs), 6.91-7.59(16H, m).

【0086】

(7) 5-(4-ビフェニルメチル)-1-(2-tert-ブトキシカルボニルイソインドリン-5-イル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン

N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-(2-tert-ブトキシカルボニルイソインドリン-5-イルアミノ)フェニル]マロナミド酸(2.4 g, 4.12 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(50 ml)の氷冷した攪拌溶液に4-ジメチルアミノピリジン(50 mg, 0.41 mmol)と塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(0.87 g, 4.5 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で12時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、5-(4-ビフェニルメチル)-1-(2-tert-ブトキシカルボニルイソインドリン-5-イル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン(1.2 g, 51 %)の非結晶性固体を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.47(4.5H, s), 1.49(4.5H, s), 3.58(2H, s), 4.47-4.59(4H, m), 4.74(0.5H, d,  $J=14.6\text{Hz}$ ), 4.80(0.5H, d,  $J=12.4\text{Hz}$ ), 5.80(0.5H, d,  $J=12.4\text{Hz}$ ), 5.88(0.5H, d,  $J=14.6\text{Hz}$ ), 6.32(0.5H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 6.45(0.5H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 6.79-7.55(15H, m).

(8) 5-(4-ビフェニルメチル)-1-(2-tert-ブトキシカルボニルイソインドリン-5-イル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸メチルエステル

5-(4-ビフェニルメチル)-1-(2-tert-ブトキシカルボニルイソインドリン-5-イル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン(1.1 g, 1.9 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)の攪拌溶液に60% 油性水素化ナトリウム(92 mg, 2.3 mmol)を添加した。室温で15分攪拌後、ブromo酢酸メチル(0.2

2 ml, 2.3 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で15分間攪拌後、反応液を氷水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、析出した結晶を酢酸エチルから再結晶して 5-(4-ビフェニルメチル)-1-(2-tert-ブトキシカルボニルイソインドリン-5-イル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 メチルエステル(0.56 g, 46 %)の非結晶性固体を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.40(4.5H, s), 1.50(4.5H, s), 3.19(2H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.71(3H, s), 3.97(1H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4.46(1H, bs), 4.56(1H, bs), 4.58(2H, bs), 4.77(0.5H, d,  $J=14.8\text{Hz}$ ), 4.84(0.5H, d,  $J=13.4\text{Hz}$ ), 5.78(0.5H, d,  $J=13.4\text{Hz}$ ), 5.84(0.5H, d,  $J=14.8\text{Hz}$ ), 6.24(0.5H, d,  $J=10\text{Hz}$ ), 6.39(0.5H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 6.84-7.59(15H, m).

【0087】

(9) 5-(4-ビフェニルメチル)-1-(2-tert-ブトキシカルボニルイソインドリン-5-イル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸

5-(4-ビフェニルメチル)-1-(2-tert-ブトキシカルボニルイソインドリン-5-イル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 メチルエステル(0.5 g, 0.8 mmol)のテトラヒドロフラン(15 ml)とメタノール(15 ml)の攪拌溶液に1規定 水酸化ナトリウム水溶液(1.6 ml, 1.6 mmol)を添加した。得られた混合物を60℃で2時間攪拌した。反応液を冷却後、水と硫酸水素カリウム(0.32 g, 2.4 mmol)を添加した。酢酸エチルで抽出して、水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、5-(4-ビフェニルメチル)-1-(2-tert-ブトキシカルボニルイソインドリン-5-イル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸(0.46 g, 94 %)の油状物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.46(4.5H, s), 1.49(4.5H, s), 3.22(2H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.93(2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4.46(1H, bs), 4.55(1H, bs), 4.58(2H, bs), 4.79(0.5H, d,  $J=14.2\text{Hz}$ ), 4.85(0.5H, d,  $J=13\text{Hz}$ ), 5.76(0.5H, d,  $J=13\text{Hz}$ ), 5.83(0.5H, d,  $J=14.2\text{Hz}$ ), 6.24(0.5H, d,  $J=9.6\text{Hz}$ ), 6.40(0.5H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 6.69-7.61(15H, m).

(10) N-(2-フルオロベンジル)-5-(4-ビフェニルメチル)-1-(2-tert-ブトキシカ

ルボニルイソインドリン-5-イル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド

5-(4-ビフェニルメチル)-1-(2-tert-ブトキシカルボニルイソインドリン-5-イル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸(0.25 g, 0.4 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(3 ml)の氷冷した攪拌溶液に、2-フルオロベンジルアミン(0.055 ml, 0.48 mmol), シアノリン酸ジエチル(0.078 ml, 0.52 mmol), トリエチルアミン(0.073 ml, 0.52 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で12時間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残留物をジエチルエーテルから固形化させて N-(2-フルオロベンジル)-5-(4-ビフェニルメチル)-1-(2-tert-ブトキシカルボニルイソインドリン-5-イル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド(180 mg, 62 %)の非結晶性固体を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.45(4.5H, s), 1.49(4.5H, s), 3.04(2H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4.08(2H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4.41-4.58(6H, m), 4.77(0.5H, d,  $J=15\text{Hz}$ ), 4.82(0.5H, d,  $J=14.4\text{Hz}$ ), 5.76(0.5H, d,  $J=14.4\text{Hz}$ ), 5.83(0.5H, d,  $J=15.0\text{Hz}$ ), 6.21(0.5H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 6.35-6.41(1.5H, m), 6.69-7.73(19H, m).

【0088】

(11) N-(2-フルオロベンジル)-5-(4-ビフェニルメチル)-1-(イソインドリン-5-イル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩

N-(2-フルオロベンジル)-5-(4-ビフェニルメチル)-1-(2-tert-ブトキシカルボニルイソインドリン-5-イル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド(140 mg, 0.19 mmol)の酢酸エチル(1 ml)の攪拌溶液に、4規定の塩化水素酢酸エチル溶液(1 ml)を加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌した後、減圧下濃縮した。残留物をエチルエーテルから結晶化して N-(2-フルオロベンジル)-5-(4-ビフェニルメチル)-1-(イソインドリン-5-イル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩(140 mg, 86 %)の結晶を得た。



融点 190-192°C

元素分析値  $C_{39}H_{34}N_4O_3ClF \cdot 2H_2O$  として

理論値: C, 67.19; H, 5.49; N, 8.04.

実測値: C, 67.35; H, 5.20; N, 7.87.

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.68-3.03(2H, m), 3.95(1H, t,  $J=7.2$ Hz), 4.30(2H, d,  $J=5.8$ Hz), 4.35(2H, s), 4.45(2H, s), 5.02(1H, d,  $J=15$ Hz), 5.64(1H, d,  $J=15$ Hz), 6.60(1H, d,  $J=8.0$ Hz), 6.80-7.67(18H, m), 7.83(1H, d,  $J=8.4$ Hz), 8.61(1H, t,  $J=5.8$ Hz), 9.68(2H, bs).

【0089】

#### 実施例9

N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-ビフェニルメチル)-5-(3-アミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩

##### (1) (3-アミノベンジル)カルバミド酸 tert-ブチルエステル

3-アミノベンジルアミン(30 g, 246 mmol)のテトラヒドロフラン(500 ml)の氷冷した攪拌溶液に、二炭酸ジ-tert-ブチル(56.5 ml, 246 mmol)を滴下した。得られた反応混合物を0°Cで1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮して、留物を酢酸エチルで希釈し、水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して、(3-アミノベンジル)カルバミド酸 tert-ブチルエステル(54 g, 99%)の油状物を得た。

$^1H$ -NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.43(9H, s), 3.67(2H, bs), 4.21(2H, d,  $J=6$ Hz), 4.83(1H, bs), 6.56-6.67(3H, m), 7.10(1H, t,  $J=7.4$ Hz).

##### (2) [3-(2-ニトロフェニルアミノ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル

(3-アミノベンジル)カルバミド酸 tert-ブチルエステル(54 g, 243 mmol), o-フルオロニトロベンゼン(51.3 g, 243 mmol)と炭酸カリウム(38.6 g, 243 mmol)の混合物を、窒素雰囲気下140°Cで2時間攪拌した。反応混合物を冷却後、酢酸エチルで希釈し、水洗した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。

残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して [3-(2-ニトロフェニルアミノ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(34.3 g, 41%)の油状物

を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.45(9H, s), 4.25-4.34(2H, m), 4.93(1H, bs), 6.78(1H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.11-7.41(5H, m), 8.19(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 9.47(1H, bs).

【0090】

(3) [3-(2-アミノフェニルアミノ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル  
[3-(2-ニトロフェニルアミノ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(3.43 g, 99.8 mmol)のエタノール溶液(500 ml)に5% 炭素担持パラジウム(3.5 g)を添加した。得られる混合物を常温常圧条件下に2時間水素添加した。触媒をろ別して、ろ液を減圧下濃縮して、[3-(2-アミノフェニルアミノ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(27 g, 86 %)の油状物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.45(9H, s), 3.74(2H, bs), 4.24(2H, dd,  $J=6.2\text{Hz}, 9.2\text{Hz}$ ), 4.83(1H, bs), 5.21(1H, bs), 6.51-7.33(8H, m).

(4) [3-[2-(4-ピフェニルメチルアミノ)フェニルアミノ]ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル

[3-(2-アミノフェニルアミノ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(26.3 g, 83.9 mmol), 4-フェニルベンズアルデヒド(15.3 g, 83.9 mmol)のメタノール溶液(500 ml)に酢酸(4.8 ml, 83.9 mmol)を添加した。得られた混合物を0℃で30分攪拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(6.4 g, 105 mmol)を添加した。その後、0℃で1時間、室温で30分攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して[3-[2-(4-ピフェニルメチルアミノ)フェニルアミノ]ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(22.7 g, 57 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値  $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

理論値: C, 76.20; H, 7.01; N, 8.60.

実測値: C, 76.01; H, 7.15; N, 8.72.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.45(9H, s), 4.22-4.40(4H, m), 4.63(1H, bs), 4.80(1H, bs), 5.16(1H, bs), 6.49-7.60(17H, m).

【0091】

(5) 5-(4-ビフェニルメチル)-1-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン

[3-[2-(4-ビフェニルメチルアミノ)フェニルアミノ]ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(10 g, 20.8 mmol)のテトラヒドロフラン(500 ml)の氷冷した攪拌溶液に炭酸カリウム(3.45 g, 25 mmol)を添加した。次いでマロニルジクロリド(2.43 ml, 25 mmol)のテトラヒドロフラン溶液(10 ml)を滴下した。得られた混合物を0℃で30分攪拌した後、炭酸カリウム(3.45 g, 25 mmol)を更に添加した。次いでマロニルジクロリド(2.43 ml, 25 mmol)のテトラヒドロフラン溶液(10 ml)を滴下して、1時間攪拌した。その後室温で1時間、60℃で1時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、5-(4-ビフェニルメチル)-1-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン(1.1 g, 10 %)の非結晶性固体を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.43(9H, s), 3.58(2H, s), 4.12(2H, d,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 4.73(1H, bs), 4.77(1H, d,  $J=14.8\text{Hz}$ ), 5.84(1H, d,  $J=14.8\text{Hz}$ ), 6.38(1H, bs), 6.80-7.57(16H, m).

(6) 5-(4-ビフェニルメチル)-1-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸メチルエステル

5-(4-ビフェニルメチル)-1-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン(1 g, 1.83 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(20 ml)の攪拌溶液に60% 油性水素化ナトリウム(0.22 g, 5.5 mmol)を添加した。室温で10分攪拌後、ブromo酢酸メチル(0.35 ml, 3.66 mmol)を添加し、室温で1時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、5-(4-ビフェニルメチル)-1-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオ

キソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 エチルエステル (0.7 g, 62 %)の非結晶性固体を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.42(9H, s), 3.15-3.20(2H, m), 3.71(3H, s), 3.97(1H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.12(2H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.74(1H, bs), 4.81(1H, d,  $J=14.8\text{Hz}$ ), 5.84(1H, d,  $J=14.8\text{Hz}$ ), 6.32(1H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 6.84-7.58(16H, m).

【0092】

(7) 5-(4-ビフェニルメチル)-1-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸

5-(4-ビフェニルメチル)-1-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 エチルエステル (0.65 g, 1 mmol)のテトラヒドロフラン (6 ml)とメタノール (18 ml)の攪拌溶液に1規定 水酸化ナトリウム水溶液 (4.5 ml, 4.5 mmol)を添加した。得られた混合物を40℃で1時間攪拌した。反応液を冷却後、水と硫酸水素カリウム (0.61 g, 4.5 mmol)を添加した。酢酸エチルで抽出して、水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、5-(4-ビフェニルメチル)-1-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 (0.63 g, 99 %)の非結晶性固体を得た。  
 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.42(9H, s), 3.20(2H, d,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 3.93(1H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 4.12(2H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.78(1H, bs), 4.81(1H, d,  $J=15\text{Hz}$ ), 5.81(1H, d,  $J=15\text{Hz}$ ), 6.29(1H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 6.83-7.58(16H, m).

(8) N-(2-フルオロベンジル)-5-(4-ビフェニルメチル)-1-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド

5-(4-ビフェニルメチル)-1-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 (0.1 g, 0.17 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド (1 ml)の氷冷した攪拌溶液に、o-フルオロベンジルアミン (0.021 ml, 0.18 mmol), シアノリン酸ジエチル (0.06 ml, 0.2 mmol), トリエチルアミン (0.028 ml, 0.2 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で12時間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液

を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残留物をジエチルエーテルから固形化して N-(2-フルオロベンジル)-5-(4-ビフェニルメチル)-1-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド (68 mg, 58 %) の非結晶性固体を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.43(9H, s), 3.02(2H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.08(1H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.09-4.18(2H, m), 4.50(2H, dd,  $J=3.2\text{Hz}$ ,  $5.8\text{Hz}$ ), 4.72(1H, bs), 4.80(1H, d,  $J=15\text{Hz}$ ), 5.79(1H, d,  $J=15\text{Hz}$ ), 6.28-6.39(2H, m), 6.79-7.56(20H, m).

### 【0093】

(9) N-(2-フルオロベンジル)-5-(4-ビフェニルメチル)-1-(3-アミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩

N-(2-フルオロベンジル)-5-(4-ビフェニルメチル)-1-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド (68 mg, 0.095 mmol) の酢酸エチル (1 ml) の攪拌溶液に、4規定の塩化水素の酢酸エチル溶液 (1 ml) を加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌した後、減圧下濃縮した。残留物をエチルエーテルから固形化して N-(2-フルオロベンジル)-5-(4-ビフェニルメチル)-1-(3-アミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩 (50 mg, 81 %) の非結晶性固体を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ : 2.66-2.73(2H, m), 3.73-3.79(3H, m), 4.07-4.12(2H, m), 4.86(1H, d,  $J=15.8\text{Hz}$ ), 5.38(1H, d,  $J=15.8\text{Hz}$ ), 6.16(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.66(1H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 6.89-7.44(18H, m), 7.58(1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 8.02(3H, bs), 8.40(1H, t,  $J=5.4\text{Hz}$ ).

### 【0094】

以下に本発明化合物の薬理作用を具体的に示すが、これらに限定されるものではない。なお、大腸菌を用いての遺伝子操作法は、モレキュラー・クローニング (Molecular Cloning, T. Mariatis ら)、1989年度版に記載の方法に従った。

# (1) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ1 (SSTR1) DNAのクローニング

公知のヒト・SSTR1 cDNAの塩基配列〔プロシーディング・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・ユーエスエー (Proc. Natl. Acad. Sci., USA), 89巻、251-255頁、1992年〕に基づき、DNAオリゴマーS1-1及びS1-2を合成した。S1-1の配列は、5'-GGTCGACCTCAGCTAGGATGTTCCCCAATG-3' (配列番号: 1) であり、S1-2の配列は、5'-GGTCGACCCGGGCTCAGAGCGTCGTGAT-3' (配列番号: 2) である。鋳型としては、ヒト染色体DNA (クロンテック社、カタログ番号CL6550-1) を用いた。該DNA 0.5 ngに前記のDNAオリゴマーをそれぞれ25 pmol加え、Pfu DNAポリメラーゼ (ストラタジーン(株)) 2.5単位を用いてポリメラーゼ連鎖反応を行った。反応液組成は、該Pfu DNAポリメラーゼに添付された指示書に従った。反応条件は、94℃で1分間、63℃で1分間、75℃で2分間を1サイクルとして、35サイクル繰り返した。反応液を1%アガロースゲルで電気泳動したところ、目的とするサイズ (約1.2 kb) のDNA断片が特異的に増幅されていた。該DNA断片をアガロースゲルから常法に従って回収し、Hinc IIサイトで開裂したpUC118に接続し、コンピテントセルであるエシェリヒア コリ (Escherichia coli) JM109に形質転換した。該DNA断片を含むプラスミドを有する形質転換体を選抜し、蛍光色素を用いた自動塩基配列解析装置ALF DNAシーケンサー (ファルマシア社製造) で挿入DNA断片の塩基配列を確認したところ、塩基配列から予想されるアミノ酸配列は、前記の文献に記載された配列と完全に一致した。

# (2) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ1 (SSTR1) DNAの発現プラスミドの構築

CHO (チャイニーズハムスター卵巣) 細胞での発現ベクターとしては、pAKKO-111を用いた。pAKKO-111は次のように構築した。特開平5-076385号公報に記載のpTB1417からHind III及びCla I処理によってSRαプロモーター及びpoly A付加シグナルを含む1.4 kb

のDNA断片を得た。また、pTB348 [バイオケミカル・アンド・バイオフィジカル・リサーチ・コミュニケーションズ (Biochem. Biophys. Res. Commun.), 128, 256-264頁, 1985年] からCa1 I及びSal I処理によりジヒドロ葉酸還元酵素 (DHFR) 遺伝子を含む4.5 kbのDNA断片を得た。これらのDNA断片をT4ポリメラーゼ処理により末端を平滑末端にした後、T4リガーゼにより連結し、pAKKO-111プラスミドを構築した。次に前記(1)で得られたヒト・SSTR1 DNA断片を有するプラスミド5  $\mu$ gを制限酵素Sal Iで消化した後、1%アガロースゲル電気泳動を行い、ヒト・SSTR1をコードする1.2 kbのDNA断片を回収した。そして、前記の発現ベクターpAKKO-111 (5.5 kb) 1  $\mu$ gをSal Iで消化し、ヒト・SSTR1 DNA断片を挿入するためのクローニング部位を作成した。該発現ベクター断片と1.2 kbのDNA断片をT4 DNAリガーゼを用いて結合し、反応液を塩化カルシウム法にて大腸菌JM109に導入し、形質転換体の中からヒト・SSTR1 DNA断片がプロモーターに対して順方向に挿入された発現プラスミドpA1-11-SSTR1を得た。この形質転換体をエシェリヒア コリJM109/pA-1-11-SSTR1と表示する。

#### 【0095】

(3) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ1 (SSTR1) DNAのCHO (dhfr<sup>-</sup>) 細胞への導入と発現

CHO (dhfr<sup>-</sup>) 細胞 $1 \times 10^6$ 細胞を、直径8 cmのシャーレを用いて、10%ウシ胎児血清を含むハムF12培地で24時間培養し、この細胞に前記(2)で得たヒト・SSTR1 cDNA発現プラスミド1 pA-1-11-SSTR1、10  $\mu$ gをリン酸カルシウム法 (セル フェクト トランスフェクション キット; ファルマシア (Cell Phect Transfection Kit; Pharmacia)) で導入した。導入24時間後、培地を10%透析ウシ胎児血清を含むDMEM培地に換えて、本培地でコロニーを形成する細胞 (すなわち、DHFR+細胞) を選択した。さらに、選択された細胞を限界希釈法によって単一細胞からクローニングし、ソマトスタチン蛋白質活性を以下の方法で測定した。ヒト・SSTR cDNA発現細胞株を測定用緩衝液 [50 mMのトリス塩酸、1 mMのEDTA、5 m

Mの塩化マグネシウム、0.1%のBSA、0.2mg/mlのバシトラシン、10 $\mu$ g/mlのロイペプチン、1 $\mu$ g/mlのペプスタチン、200units/mlのアプロチニン(pH7.5)]で希釈し、細胞数を200 $\mu$ l当たり2 $\times 10^4$ 個に調整した。200 $\mu$ lをチューブに分注し、5nM [ $^{125}$ I]-ソマトスタチン-14 (2000Ci/mmol, アマシャム (Amersham)) 2 $\mu$ lを添加し、25℃、60分間インキュベーションした。また、非特異的結合量(NSB)を測定するために、ソマトスタチン-14 ( $10^{-4}$ M) 2 $\mu$ lを加えたチューブもインキュベーションした。洗浄用緩衝液[50mMのトリス塩酸、1mMのEDTA、5mMの塩化マグネシウム(pH7.5)] (1.5ml)を添加し、GF/Fガラス繊維ろ紙(Whatman社)でろ過、さらに同緩衝液(1.5ml)で洗浄した。ろ紙の [ $^{125}$ I)]を $\gamma$ -カウンターで測定した。このようにして、ソマトスタチン結合性の高い細胞株、SSTR1-8-3を選択した。

#### 【0096】

#### (4) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ2 (SSTR2) DNAのクローニング

公知のヒト・SSTR2 cDNAの塩基配列[プロシーディング・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・ユーエスエー (Proc. Natl. Acad. Sci., USA), 89巻、251-255頁、1992年]に基づき、DNAオリゴマーPT-1及びPT-2を合成した。PT-1の配列は、5'-GGTCGACACCATGGACATGGCGGATGAG-3' (配列番号: 3) であり、PT-2の配列は、5'-GGTCGACAGTTCAGATACTGGTTTGG-3' (配列番号: 4) である。ヒト下垂体cDNA (クロンテック社、カタログ番号7173-1) を鋳型として用いた。該cDNA 1ngに前記DNAオリゴマーをそれぞれ25pmol加え、TaqDNAポリメラーゼ(宝酒造(株)) 2.5単位を用いてポリメラーゼ連鎖反応を行った。反応液組成は、前記TaqDNAポリメラーゼに添付された指示書に従った。反応条件は、94℃で30秒間、52℃で20秒間、72℃で60秒間を1サイクルとして、30サイクル繰り返した。反応液を1%アガロースゲルで電気泳動したところ、目的



とするサイズ（約1.1 kb）のDNA断片が特異的に増幅されていた。該DNA断片をアガロースゲルから常法に従って回収し、Hinc IIサイトで開裂したpUC118に接続し、コンピテントセルであるエシェリヒア コリ（*Escherichia coli*）JM109に形質転換した。該DNA断片を含むプラスミドを有する形質転換体を2株（No. 5及びNo.7）選抜し、蛍光色素を用いた自動塩基配列解析装置373ADNAシーケンサー（アプライドバイオシステム社製）で挿入DNA断片の塩基配列を確認したところ、No.5株のSal I-Bst P I間の770ベース断片の配列中に点変異が1ヶ所確認され、No.7株のBst P I-Sal I間の360ベース断片の配列中に点変異が1ヶ所確認された。そこで、No.5株のBst P I-Sal I断片及びNo.7株のBst P I-Sal Iを除いた残りの断片を、アガロース電気泳動で精製し、これらをライゲーション反応で繋げたプラスミドを構築した。本プラスミドの挿入DNA断片の塩基配列を確認したところ、前記文献に記載された配列と完全に一致した。

【0097】

（5）ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ2（SSTR2）DNAの発現プラスミドの構築

CHO（チャイニーズハムスター卵巣）細胞での発現ベクターとしては、前記（2）記載のpAKKO-111を用いた。前記（4）で得られたヒト・SSTR2 cDNA断片を有するプラスミド5  $\mu$ gを制限酵素Sal Iで消化した後、1%アガロースゲル電気泳動を行い、ヒト・SSTR2をコードする1.1 kbのDNA断片を回収した。そして、前記発現ベクターpAKKO-111（5.5 kb）1  $\mu$ gをSal Iで消化し、ヒト・SSTR2 DNA断片を挿入するためのクローニング部位を作成した。該発現ベクター断片と1.1 kbのDNA断片をT4 DNAリガーゼを用いて結合し、反応液を塩化カルシウム法にて大腸菌JM109に導入し、形質転換体の中からヒト・SSTR2 DNA断片がプロモーターに対して順方向に挿入された発現プラスミドpAC01を得た。この形質転換体をエシェリヒア コリ（*Escherichia coli*）JM109/pAC01と表示する。

（6）ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ2（SSTR2）DN

AのCHO (dhfr<sup>-</sup>) 細胞への導入と発現

CHO (dhfr<sup>-</sup>) 細胞1X10<sup>6</sup>細胞を、直径8cmのシャーレを用いて、10%ウシ胎児血清を含むハムF12培地で24時間培養し、この細胞に前記(5)で得たヒト・SSTR2 cDNA発現プラスミド pAC01、10 $\mu$ gをリン酸カルシウム法 (Cell Pfect Transfection Kit; Pharmacia) で導入した。導入24時間後、培地を10%透析ウシ胎児血清を含むDMEM培地に換えて、本培地でコロニーを形成する細胞 (すなわち、DHFR<sup>+</sup>細胞) を選択した。さらに、選択された細胞を限界希釈法によって単一細胞からクローニングし、ヒト・SSTR2を高発現する細胞株、SSTR2-HS5-9を選択した。

【0098】

## (7) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ3 (SSTR3) DNAのクローニング

公知のヒト・SSTR3 cDNAの塩基配列 [モレキュラーエンドクリノロジー (Mol. Endocrinol.), 6巻, 2136-2142頁, 1992年] に基づき、DNAオリゴマー、S3-1及びS3-2を合成した。S3-1の配列は、5'-GGTCGACCTCAACCATGGACATGCTTCATC-3' (配列番号: 5) であり、S3-2の配列は、5'-GGTCGACTTTCCCCAGGCCCTACAGGTA-3' (配列番号: 6) である。鋳型としては、ヒト染色体DNA (クロンテック社、カタログ番号CL6550-1) を用いた。該DNA 0.5 ngに前記DNAオリゴマーをそれぞれ25 pmol加え、Pfu DNAポリメラーゼ (ストラタジーン(株)) 2.5単位を用いてポリメラーゼ連鎖反応を行った。反応液組成は、Pfu DNAポリメラーゼに添付された指示書に従った。反応条件は、94℃で1分間、63℃で1分間、75℃で2分間を1サイクルとして、35サイクル繰り返した。反応液を1%アガロースゲルで電気泳動したところ、目的とするサイズ (約1.3 kb) のDNA断片が特異的に増幅されていた。塩基配列から予想されるアミノ酸配列は、前記文献に記載された配列と完全に一致した。

## (8) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ3 (SSTR3) DNAの発現プラスミドの構築

CHO細胞での発現ベクターとしては、前記(2)記載のpAKKO-111を用いた。前記(7)で得られたヒト・SSTR3 DNA断片を有するプラスミド5  $\mu$ gを制限酵素Sal Iで消化した後、1%アガロースゲル電気泳動を行い、ヒト・SSTR3をコードする1.3 kbのDNA断片を回収した。そして、前記の発現ベクターpAKKO-111 (5.5 kb) 1  $\mu$ gをSal Iで消化し、ヒト・SSTR3 DNA断片を挿入するためのクローニング部位を作成した。該発現ベクターと1.3 kbのDNA断片とをT4 DNAリガーゼを用いて結合し、反応液を塩化カルシウム法にて大腸菌JM109に導入し、形質転換体の中からヒト・SSTR3 DNA断片がプロモーターに対して順方向に挿入された発現プラスミドpA1-11-SSTR3を得た。この形質転換体をエシエリヒア コリ (*Escherichia coli*) JM109/pA-1-11-SSTR3と表示する。

#### 【0099】

(9) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ3 (SSTR3) DNAのCHO (dhfr<sup>-</sup>) 細胞への導入と発現

CHO (dhfr<sup>-</sup>) 細胞 $1 \times 10^6$ 細胞を、直径8 cmのシャーレを用いて、10%ウシ胎児血清を含むハムF12培地で24時間培養し、この細胞に前記(5)で得たヒト・SSTR3 DNA発現プラスミド pA-1-11-SSTR3、10  $\mu$ gをリン酸カルシウム法で導入した。導入24時間後、培地を10%透析ウシ胎児血清を含むDMEM培地に換えて、本培地でコロニーを形成する細胞(すなわち、DHFR<sup>+</sup>細胞)を選択した。さらに、選択された細胞を限界希釈法によって単一細胞からクローニングし、これらの細胞のソマトスタチンレセプター蛋白質発現能を前記(3)記載のバインディングアッセイにより測定した。このようにして、ソマトスタチン結合活性の高い細胞株、SSTR3-15-19を選択した。

(10) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ4 (SSTR4) DNAのクローニング

公知のヒト・SSTR4 DNAの塩基配列[プロシーディング・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・ユーエスエー (Proc. Natl. Acad.

Sci., USA)、90巻、4196-4200頁、1993年]に基づき、DNAオリゴマー、S4-1及びS4-2を合成した。S4-1の配列は、5'-GGCTCGAGTCACCATGAGCGCCCCCTCG-3' (配列番号: 7) であり、S4-2の配列は、5'-GGGCTCGAGCTCCTCAGAA GGTGGTGG-3' (配列番号: 8) である。鋳型としては、ヒト染色体DNA (クロンテック社、カタログ番号CL6550-1) を用いた。該DNA 0.5 ngに前記DNAオリゴマーをそれぞれ25 pmol加え、PfuDNAポリメラーゼ (ストラタジーン(株)) 2.5単位を用いてポリメラーゼ連鎖反応を行った。反応液組成は、PfuDNAポリメラーゼに添付された指示書に従った。反応条件は、94℃で1分間、66℃で1分間、75℃で2分間を1サイクルとして、35サイクル繰り返した。反応液を1%アガロースゲルで電気泳動したところ、目的とするサイズ (約1.2 kb) のDNA断片が特異的に増幅されていた。前記(1)記載の方法により該DNA断片の塩基配列を確認したところ、塩基配列から予想されるアミノ酸配列は、前記文献に記載された配列と完全に一致した。

#### 【0100】

(11) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ4 (SSTR4) DNAの発現プラスミドの構築

CHO細胞での発現ベクターとしては、前記(2)記載のpAKKO-111を用いた。前記(10)で得られたヒト・SSTR4 DNA断片を有するプラスミド5 µgを制限酵素XhoIで消化した後、1%アガロースゲル電気泳動を行い、ヒト・SSTR4をコードする1.2 kbのDNA断片を回収した。そして、前記の発現ベクターpAKKO-111 (5.5 kb) 1 µgをSalIで消化し、ヒト・SSTR4 DNA断片を挿入するためのクローニング部位を作成した。該発現ベクター断片と1.2 kbのDNA断片とをT4DNAリガーゼを用いて結合し、反応液を塩化カルシウム法にて大腸菌JM109に導入し、形質転換体の中からヒト・SSTR4 DNA断片がプロモーターに対して順方向に挿入された発現プラスミドpA1-11-SSTR4を得た。この形質転換体をエシェリヒア コリ (Escherichia coli) JM109/pA-1-11-SS

TR4と表示する。

(12) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ4 (SSTR4) DNAのCHO (dhfr<sup>-</sup>) 細胞への導入と発現

CHO (dhfr<sup>-</sup>) 細胞  $1 \times 10^6$  細胞を、直径8cmのシャーレを用いて、10%ウシ胎児血清を含むハムF12培地で24時間培養し、この細胞に前記(8)で得たヒト・SSTR4 DNA発現プラスミド pA-1-11-SSTR4、 $10 \mu\text{g}$ をリン酸カルシウム法で導入した。導入24時間後、培地を10%透析ウシ胎児血清を含むDMEM培地に換えて、本培地でコロニーを形成する細胞(すなわち、DHFR<sup>+</sup>細胞)を選択した。さらに、選択された細胞を限界希釈法によって単一細胞からクローニングし、これらの細胞のソマトスタチンレセプター蛋白質発現能を前記(3)記載のバインディングアッセイにより測定した。このようにして、ソマトスタチン結合活性の高い細胞株、SSTR4-1-2を選択した。

【0101】

(13) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ(SSTR5) DNAのクローニング

公知のヒト・SSTR5 cDNAの塩基配列[Biochem. Biophys. Res. Commun., 195巻, 844-852頁, 1993年]に基づき、DNAオリゴマー、S5-1及びS5-2を合成した。S5-1の配列は、5'-GGTCGACCAACCATGGAGCCCCCTGTTCCC-3' (配列番号: 9) であり、S5-2の配列は、5'-CCGTCGACACTCTCACAGCTTGCTGG-3' (配列番号: 10) である。鋳型としては、ヒト染色体DNA (クロンテック社、カタログ番号CL6550-1) を用いた。該DNA 0.5 ngに前記DNAオリゴマーをそれぞれ25 pmol加え、PfuDNAポリメラーゼ(ストラタジーン(株)) 2.5単位を用いてポリメラーゼ連鎖反応を行った。反応液組成は、PfuDNAポリメラーゼに添付された指示書に従った。反応条件は、94℃で1分間、66℃で1分間、75℃で2分間を1サイクルとして、35サイクル繰り返した。反応液を1%アガロースゲルで電気泳動したところ、目的とするサイズ(約1.1 kb)のDNA断片が特異的に増幅されていた。前記(

1) 記載の方法により該DNA断片の塩基配列を確認したところ、塩基配列から予想されるアミノ酸配列は、前記文献に記載された配列と完全に一致した。

#### 【0102】

(14) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ5 (SSTR5) DNAの発現プラスミドの構築

CHO細胞での発現ベクターとしては、前記(2)記載のpAKKO-111を用いた。前記(13)で得られたヒト・SSTR5 DNA断片を有するプラスミド5  $\mu$ gを制限酵素Sal Iで消化した後、1%アガロースゲル電気泳動を行い、ヒト・SSTR5をコードする1.1 kbのDNA断片を回収した。そして、前記の発現ベクターpAKKO-111 (5.5 kb) 1  $\mu$ gをSal Iで消化し、ヒト・SSTR5 DNA断片を挿入するためのクローニング部位を作成した。該発現ベクター断片と1.1 kbのDNA断片とをT4 DNAリガーゼを用いて結合し、反応液を塩化カルシウム法にて大腸菌JM109に導入し、形質転換体の中からヒト・SSTR5 DNA断片がプロモーターに対して順方向に挿入された発現プラスミドpA1-11-SSTR5を得た。この形質転換体をエシェリヒア コリ (Escherichia coli) JM109/pA-1-11-SSTR5と表示する。

#### 【0103】

(15) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ5 (SSTR5) DNAのCHO (dhfr<sup>-</sup>) 細胞への導入と発現

CHO (dhfr<sup>-</sup>) 細胞1X10<sup>6</sup>細胞を、直径8 cmのシャーレを用いて、10%ウシ胎児血清を含むハムF12培地で24時間培養し、この細胞に前記(11)で得たヒト・SSTR5 cDNA発現プラスミド pA-1-11-SSTR5、10  $\mu$ gをリン酸カルシウム法で導入した。導入24時間後、培地を10%透析ウシ胎児血清を含むDMEM培地に換えて、本培地でコロニーを形成する細胞(すなわち、DHFR<sup>+</sup>細胞)を選択した。さらに、選択された細胞を限界希釈法によって単一細胞からクローニングし、これらの細胞のソマトスタチンレセプター蛋白質発現能を前記(3)記載のバインディングアッセイにより測定した。このようにして、ソマトスタチン結合活性の高い細胞株、SSTR5-3

2-4 を選択した。

【0104】

実験例 1 ヒトソマトスタチンレセプターを含有する CHO 細胞膜画分の調製  
ヒトソマトスタチンレセプター発現 CHO 細胞株、SSTR1-8-3、SSTR2-HS5-9、SSTR3-15-19、SSTR4-1-2、あるいは SSTR5-32-4 ( $10^9$  個) を 5mM EDTA を添加したリン酸緩衝生理食塩水 (PBS-EDTA) に浮遊させ遠心した。細胞のペレットに細胞用ホモジネートバッファー (10mM  $\text{NaHCO}_3$ 、5mM EDTA、 $\text{pH}=7.5$ ) を 10ml 加え、ポリトロンホモジナイザーを用いてホモジネートした。400xg で 15 分遠心して得られた上清をさらに、100,000xg で 1 時間遠心し、膜画分の沈澱物を得た。この沈澱物を 2ml のアッセイバッファー (25ml トリス塩酸、1ml EDTA、0.1% BSA (ウシ血清アルブミン)、0.25ml PMSF、1  $\mu\text{g}/\text{ml}$  ペプスタチン、20  $\mu\text{g}/\text{ml}$  ロイペプチン、10  $\mu\text{g}/\text{ml}$  フォスフォラミドン、 $\text{pH}=7.5$ ) に懸濁し、100,000xg で 1 時間遠心した。沈澱物として回収された膜画分を再び 20ml のアッセイバッファーに懸濁し、分注して、 $-80^\circ\text{C}$  で保存し、使用の都度解凍して用いた。

【0105】

実験例 2  $^{125}\text{I}$ -ソマトスタチン結合阻害率の測定

実施例 1 で調製した膜画分をアッセイバッファーで希釈して、3  $\mu\text{g}/\text{ml}$  とし、チューブに 173  $\mu\text{l}$  ずつ分注した。DMSO に溶解した化合物 2  $\mu\text{l}$  と、200pM の放射標識化ソマトスタチン ( $^{125}\text{I}$ -ソマトスタチン: アマシャム社製) 25  $\mu\text{l}$  とを同時に添加した。最大結合量を測定するために、DMSO 2  $\mu\text{l}$  と、200pM の  $^{125}\text{I}$ -ソマトスタチン 25  $\mu\text{l}$  とを添加した反応液を調製した。また、非特異的結合を測定するために、DMSO に溶解した 100  $\mu\text{M}$  のソマトスタチン 2  $\mu\text{l}$  と、200pM の  $^{125}\text{I}$ -ソマトスタチン 25  $\mu\text{l}$  とを添加した反応液も同時に調製した。25 $^\circ\text{C}$  で 60 分反応させた後、ポリエチレンイミン処理したワットマングラスフィルター (GF-B) を用いて反応液を吸引ろ過した。ろ過後、 $\gamma$ -カウンターを用いてろ紙上に残った  $^{125}\text{I}$ -ソマトスタチンの放射活性を測定した。式

$$PBM = (B - NSB) / (B_0 - NSB) \times 100$$

(PBM: Percent Maximum Binding、B: 化合物を加えたときの放射活性、 $B_0$ : 最大結合放射活性、NSB: 非特異結合放射活性) を計算して、各被検物質の結合率 (%) を求めた。また、被検物質の濃度変化させて結合率を求め、50% 結合を阻害する被検物質の濃度 ( $IC_{50}$  値) を Hill プロットより算出した。

以下に示す化合物の上記の方法で調べた各ヒト・ソマトスタチン受容体に対する反応性 ( $IC_{50}$  値,  $\mu M$ ) は、各ヒト・ソマトスタチン受容体の何れかに対して  $10 \mu M$  以下の活性を示した。

実施例1の化合物

実施例2の化合物

実施例3の化合物

実施例4の化合物

実施例5の化合物

実施例6の化合物

実施例7の化合物

実施例8の化合物

実施例9の化合物

【0106】

【発明の効果】

本発明の化合物 (I) 又はその塩は、優れたソマトスタチン受容体作動作用を有し、かつ低毒性であるので、この作用に関連する疾患の安全な予防・治療薬となり得る。

【0107】

【配列表】

配列番号: 1

配列の長さ: 30

配列の型: 核酸

鎖の数: 一本鎖

トポロジー: 直鎖状



配列の種類：他の核酸（合成DNA）

配列：

GGTCGACCTC AGCTAGGATG TTCCCCAATG

30

【0108】

配列番号：2

配列の長さ：28

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（合成DNA）

配列：

GGTCGACCCG GGCTCAGAGC GTCGTGAT

28

【0109】

配列番号：3

配列の長さ：28

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（合成DNA）

配列：

GGTCGACACC ATGGACATGG CGGATGAG

28

【0110】

配列番号：4

配列の長さ：26

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（合成DNA）

配列：

GGTCGACAGT TCAGATACTG GTTTGG

26

【0111】

配列番号：5

配列の長さ：30

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（合成DNA）

配列：

GGTCGACCTC AACCATGGAC ATGCTTCATC

30

【0112】

配列番号：6

配列の長さ：29

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（合成DNA）

配列：

GGTCGACTTT CCCCAGGCC CTACAGGTA

29

【0113】

配列番号：7

配列の長さ：28

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（合成DNA）

配列：

GGCTCGAGTC ACCATGAGCG CCCCCTCG

28

【0114】

配列番号：8

配列の長さ：27

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（合成DNA）

配列：

GGGCTCGAGC TCCTCAGAAG GTGGTGG

27

【0115】

配列番号：9

配列の長さ：28

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（合成DNA）

配列：

GGTCGACCAC CATGGAGCCC CTGTTCCC

28

【0116】

配列番号：10

配列の長さ：26

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（合成DNA）

配列：

CCGTCGACAC TCTCACAGCT TGCTGG

26

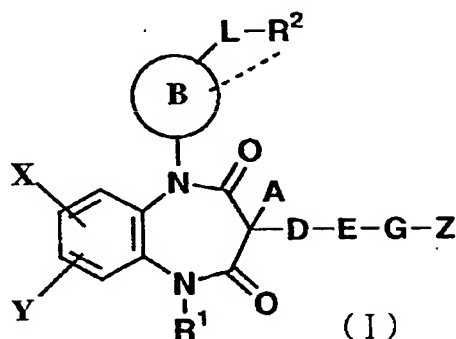
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 ソマトスタチン受容体作動作用を有する新規な縮合環化合物の提供

【解決手段】 一般式

【化 1】



[式中、B環は置換基を有していてもよい環状炭化水素基を、Zは水素原子または置換基を有していてもよい環状基を、 $R^1$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基またはアシル基を、 $R^2$ は置換されていてもよいアミノ基を、Dは結合手または2価の基を、Eは結合手、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^a)-$ 、 $-\text{COO}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{CON}(\text{R}^b)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{COO}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{SO}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ または $-\text{SO}_2-$ ( $\text{R}^a$ 、 $\text{R}^b$ は独立して水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)を、Gは結合手または2価の基を、Lは2価の基を、Aは水素原子または置換基を、XおよびYは水素原子または独立した置換基をそれぞれ示し、……は $R^2$ とB環上の原子とで環を形成していてもよいことを示す。]  
]で表される化合物またはその塩は優れたソマトスタチン受容体作動作用を有し、糖尿病合併症等の予防治療剤として使用できる。

【選択図】 なし

【書類名】 職権訂正データ  
【訂正書類】 特許願

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】  
【識別番号】 000002934  
【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号  
【氏名又は名称】 武田薬品工業株式会社  
【代理人】 申請人  
【識別番号】 100073955  
【住所又は居所】 大阪府大阪市淀川区十三本町2丁目17番85号  
武田薬品工業株式会社大阪工場内  
【氏名又は名称】 朝日奈 忠夫  
【選任した代理人】  
【識別番号】 100110456  
【住所又は居所】 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目17番85号  
武田薬品工業株式会社 大阪工場内  
【氏名又は名称】 内山 務

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000002934]

1. 変更年月日	1992年 1月22日
[変更理由]	住所変更
住 所	大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
氏 名	武田薬品工業株式会社